

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Untersuchungen zur dreidimensionalen Morphologie von
benignen und malignen Schilddrüsenveränderungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

VORGELEGT VON

GERD KELLY

AUS

NEUTRAUBLING

JAHR

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Eder

Untersuchungen zur dreidimensionalen Morphologie von
benignen und malignen Schilddrüsenveränderungen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerd Kelly

aus

Neutraubling

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. U. Löhrs

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1986

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. U. Löhrs, der mir das Thema überließ, für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und sein Verständnis für meine Fragen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. V. Herzog für das zur Verfügung gestellte Bildmaterial und seine kritische Beratung in Einzelfragen.

Für die technische Hilfe bin ich Frau P. S. Graf und Frä. M. Walter sehr dankbar.

Meinen Eltern gewidmet

INHALT

	Seite
1. EINLEITUNG	3
2. MATERIAL UND METHODE	5
2.1. Untersuchungsgut	5
2.2. Zeichnerisches Verfahren zur dreidimensionalen Rekonstruktion	6
2.2.1. Militärperspektive	6
2.2.2. Dimetrische Perspektive	9
3. ERGEBNISSE	12
3.1. Dreidimensionale Morphologie des normalen Schilddrüsengewebes	12
3.2. Dreidimensionale Morphologie des Schild- drüsengewebes bei der Struma parenchymatosa (Morbus Basedow)	16
3.3. Dreidimensionale Morphologie der Struma colloides nodosa macrofollicularis (Knotenstruma)	24
3.4. Dreidimensionale Morphologie des papillären Schilddrüsenkarzinoms mit überwiegend papillären Strukturen	29
3.5. Dreidimensionale Morphologie des papillären Schilddrüsenkarzinoms mit überwiegend follikulären Strukturen	39
3.6. Dreidimensionale Morphologie des follikulären Schilddrüsenkarzinoms	46

	Seite
4. DISKUSSION	51
4.1. Diskussion der Methode	51
4.2. Diskussion der Ergebnisse	54
4.2.1. Gegenüberstellung:	
Struma parenchymatosa (Morbus Basedow) -	
papilläres Carcinom	54
4.2.2. Gegenüberstellung:	
follikuläres Carcinom -	
papilläres Carcinom	56
4.2.3. Gegenüberstellung:	
Normales Schilddrüsengewebe -	
Struma colloides nodosa macrofollicularis	
(Knotenstruma) - Struma parenchymatosa	
(Morbus Basedow) - follikuläres Carcinom -	
papilläres Carcinom	60
5. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION	62
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
7. LITERATURVERZEICHNIS	70

1. EINLEITUNG

Die Histologie der pathologischen Schilddrüsenveränderungen ist vielfältig. Ein besonderes Problem stellt heute die Differentialdiagnose zwischen eindeutigen neoplastischen papillären und pseudopapillären Strukturen dar. Das ist deshalb von so großer Bedeutung, weil bei Erkennung neoplastischer Papillen die Diagnose eines papillären Carcinoms feststeht.

Die eigene biologische Wertigkeit des papillären Carcinoms veranlaßte die WHO, eine klare Trennung vom follikulären Carcinom vorzunehmen (Hedinger, Sobin 1974). Neben morphologischen Unterschieden weist das papilläre Carcinom häufig typische zytologische Merkmale auf, die seine Abgrenzung gegenüber anderen Gewebsveränderungen erlauben. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen dann, wenn ein papilläres Carcinom überwiegend follikulär strukturiert ist und zytologische Merkmale fehlen. Außerdem ist es notwendig, das papilläre Carcinom von gutartigen Veränderungen abzugrenzen. Derartige pseudopapilläre Strukturen werden bei der Struma parenchymatosa (Morbus Basedow) und der Struma colloidosa nodosa macrofollicularis (Knotenstruma) beobachtet. Sie haben dabei unterschiedliche Form und entstehen aus verschiedenartigen Ursachen.

Ziel der Arbeit ist die Prüfung der Frage, für welche dreidimensionale Struktur das histologische Schnittbild ein Äquivalent darstellt. Aus diesem Grunde wurden, ausgehend von normalem Schilddrüsen-gewebe, von verschiedenartigen pathologischen Schilddrüsenveränderungen dreidimensionale Rekonstruktionen angefertigt.

In der Literatur wurden verschiedene Methoden beschrieben, von histologischen Präparaten dreidimensionale Darstellungen zu erarbeiten. Diese wurden zum Teil auch für die Analyse der räumlichen Beziehungen im Schilddrüsengewebe angewendet:

Plattenmodelliermethode (Peter 1919, Wilson 1927)

Mazeration (Jackson 1931, Fujita, Murakami 1974, Krstić 1980)

Rasterelektronenmikroskopie (Fujita, Murakami 1974, Krstić 1980, Johannessen 1978, 1980, 1983)

Methode der graphischen Rekonstruktion nach Lison (1936)

Die graphische Rekonstruktion ermöglicht mit geringem technischem Aufwand die räumliche Darstellung von mikroskopischen Gewebselementen. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit angewendet, um unter anderem eine Antwort auf die Frage zu finden:

"What's papilla?",

wie in einer internationalen Konferenz von Schilddrüsenexperten formuliert wurde (Tutorial der internationalen Akademie für Pathologie, Hannover 1982; mündliche Mitteilung Löhrs).

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Untersuchungsgut

Aus sämtlichen zwischen 1976 - 1984 angefertigten Schilddrüsenresektaten wurden zehn Fälle herausgesucht.

Es handelt sich um:

- 2 papilläre Carcinome mit überwiegend papillären Strukturen
- 3 papilläre Carcinome mit überwiegend follikulären Strukturen
- 2 follikuläre Carcinome, davon
 - 1 hellzelliges und 1 onkozytäres Carcinom
 - 1 Struma parenchymatosa (Morbus Basedow)
 - 1 Struma colloidodes nodosa macrofollicularis (Knotenstruma)
- 1 normales Schilddrüsengewebe

Anhand vorliegender Probeschnitte wurden die Präparate nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt.

- Sie sollten
- keine Zeichen von Autolyse zeigen
 - unversehrt sein
 - für die jeweilige Gewebeform typische morphologische Kriterien aufweisen.

Von den Paraffinblöcken des in Formalin fixierten Gewebes wurden lückenlose Serienschnitte von 5µm Dicke angefertigt und nach Entparaffinierung HE - gefärbt.

Die Schnittzahl richtete sich nach der Fragestellung und schwankte zwischen 20 - 30 Schnitten.

Zur Herstellung der Einzelzeichnungen wurde ein Zeichenmikroskop der Firma Zeiss verwendet.

2.2. Zeichnerisches Verfahren zur dreidimensionalen Rekonstruktion

Die lückenlosen Serienschritte der ausgewählten Paraffinblöcke enthielten einen, für die jeweilige Diagnose charakteristischen Abschnitt, der sich durch alle Präparate verfolgen ließ. Dieser wurde auf Transparentpapier gezeichnet und mit der Schnittstufennummer gekennzeichnet.

Konturiert wurden der äußere Epithelrand und die Epithelbindegewebsgrenze. Dadurch entstand von jedem Serienschritt eine Zeichnung, die anschließend in zwei verschiedenen perspektivischen Darstellungsformen zu einem dreidimensionalen Bild kombiniert werden konnte.

2.2.1. Militärperspektive (Abb. 1 und 2)

Die einzelnen Schnittzeichnungen werden unter Verwendung rechtwinkliger Markierungshilfen nacheinander auf Transparentpapier übertragen, wobei die Einzelzeichnungen um einen konstanten Faktor ($\sim$ Produkt aus Schnittdicke und Vergrößerung) im Koordinatenkreuz verschoben werden (Peter 1919, Meyer 1922, Romeis 1968). Von den vorhergehenden Zeichnungen verdeckte Konturen werden nicht übernommen.

Die Wahl der Verschieberichtung wird in Abhängigkeit einer möglichst aussagekräftigen Darstellung getroffen.

Durch Schattierung der Liniensysteme werden die Rekonstruktionen soweit umgestaltet, bis ein räumlicher Eindruck entsteht.

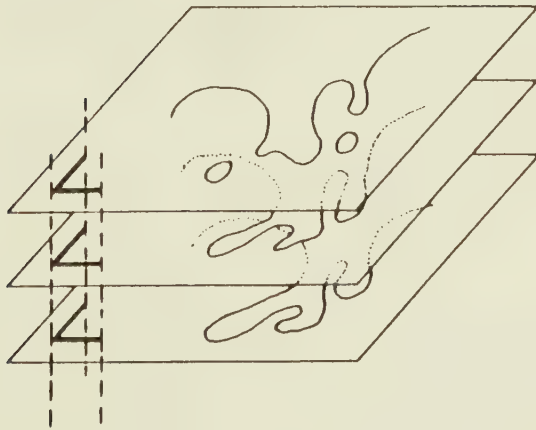
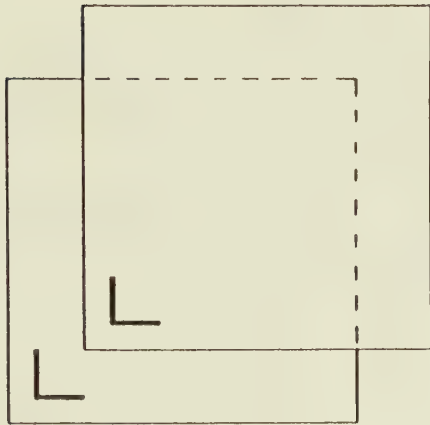


Abb. 1: Die rechtwinklige Markierung dient als Orientierungshilfe bei der Rekonstruktion.

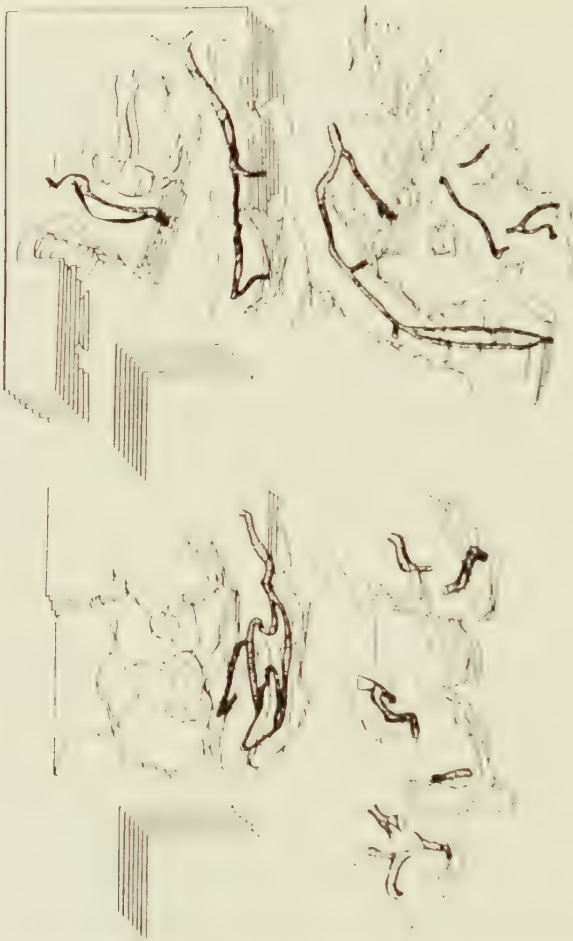


Abb. 2: Rekonstruktion papillärer Strukturen einschließlich Gefäßverlauf in einem papillären Carcinom, in Stufen zu 8 Schnitten (oben) und 7 (unten). (Vergr. 100-fach; Militärperspektive).

Markierungshilfen werden um einen konstanten Faktor = $\frac{\text{Schnittdicke} \times \text{Vergrößerung}}{\text{Koordinatenkreuz}}$ verschoben.

Um den Verlauf der Tumorstrukturen besser verfolgen zu können, wurde der Tumoranschnitt in zwei Teilen gezeichnet.

(Vergleiche Abb. 20 und 21)

2.2.2. Dimetrische Perspektive

Die Einzelzeichnungen müssen perspektivisch verzerrt werden, bevor sie, wie in 2.2.1. beschrieben, kombiniert werden können. Dabei werden nach der Methode von Lison (1936) die Zeichnungen mit einer reellen Hilfsfigur unterlegt und auf die perspektivisch verzerrte Hilfsfigur gleicher geometrischer Aufteilung übertragen (Abb. 3). Anschließend werden die perspektivischen Umrißzeichnungen unter Berücksichtigung des Produktes Schnittdicke mal Vergrößerung versetzt untereinander gezeichnet und weiterverarbeitet.

Um die Darstellung der morphologischen Gegebenheiten in den beschriebenen Schilddrüsen Gewebsveränderungen zu vervollständigen, wurden von den rekonstruierten Gewebsabschnitten Photographien angefertigt. Da diese nicht immer im gleichen Maßstab abgebildet wurden wie die entsprechenden Rekonstruktionen, sei auf die Vergrößerungsangaben der Bildunterschriften hingewiesen.

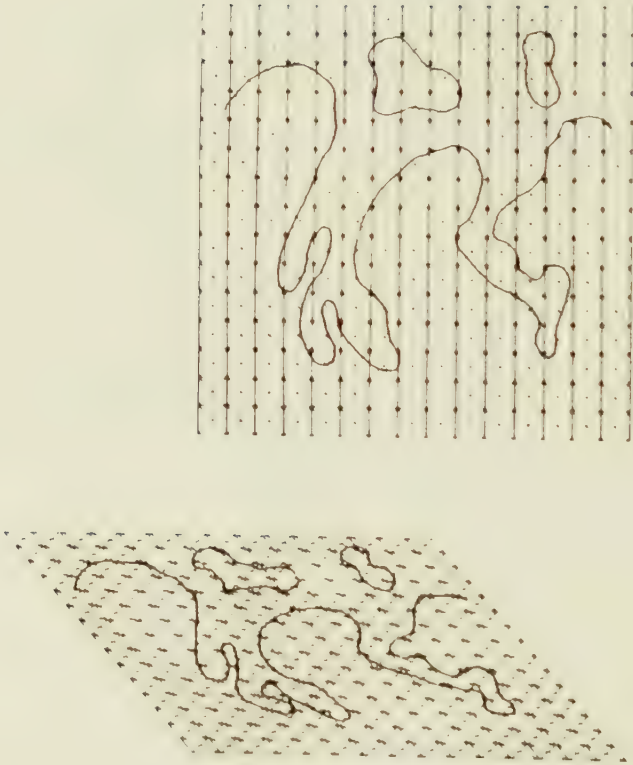


Abb. 3: Hilfsfigur mit gleicher geometrischer Aufteilung, sowie Ausschnitt eines papillären Carcinoms (Vergr. ca. 120-fach).

Oben : Reelle Darstellung

Unten: Perspektivische Darstellung (Dimetrische Perspektive)



Abb. 4: Unvollständige Wandrekonstruktion von drei Follikeln bei Morbus Basedow einschließlich Kapillarnetz. Interfollikuläres Stroma wurde nicht gezeichnet.

Bei Darstellung in dimetrischer Perspektive erhält man Einblick in die Follikellumina, wenn die sich vorlagernden Wandanteile weggelassen werden (Vergr. ca. 200-fach; 34 Schnitte).

3. ERGEBNISSE

3.1. Dreidimensionale Morphologie des normalen Schilddrüsengewebes

Die Schilddrüse setzt sich aus kugeligen ovoiden oder schlauchförmigen Hohlgebilden zusammen, die von einem geschlossenen einschichtigen Epithel wechselnder Höhe ausgekleidet sind und Kolloid enthalten (Abb. 5 und 7).

Das je nach Funktionszustand der Schilddrüse hochprismatisch bis stark abgeflachte Epithel sitzt auf einer Basalmembran, die es vom unmittelbar darunterliegenden dichten Kapillarnetz trennt. Die Kapillaren umspinnen die Follikel korbgeflechtähnlich und füllen zusammen mit dünnen Bindegewebszügen die interfollikularen Zwischenräume aus (Vergleiche rasterelektronische Aufnahmen von Fujita, Murakami 1974 und Krstić 1980).

Die überwiegend glatten Drusenwände weisen nur vereinzelt Faltungen und Aussackungen auf.

Anhand der Rekonstruktion (Abb. 6) läßt sich der durchschnittliche Follikeldurchmesser mit 80 - 300µm angeben (Wilson 1927; Jackson 1931).

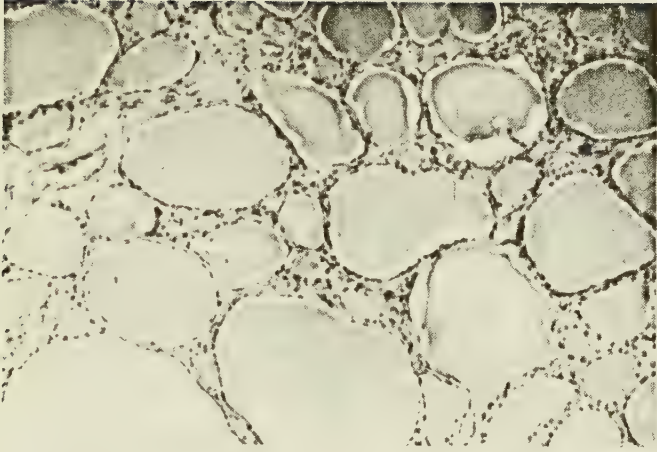


Abb. 5: Histologischer Schnitt durch normales Schilddrüsengewebe
(Vergr. 100-fach).

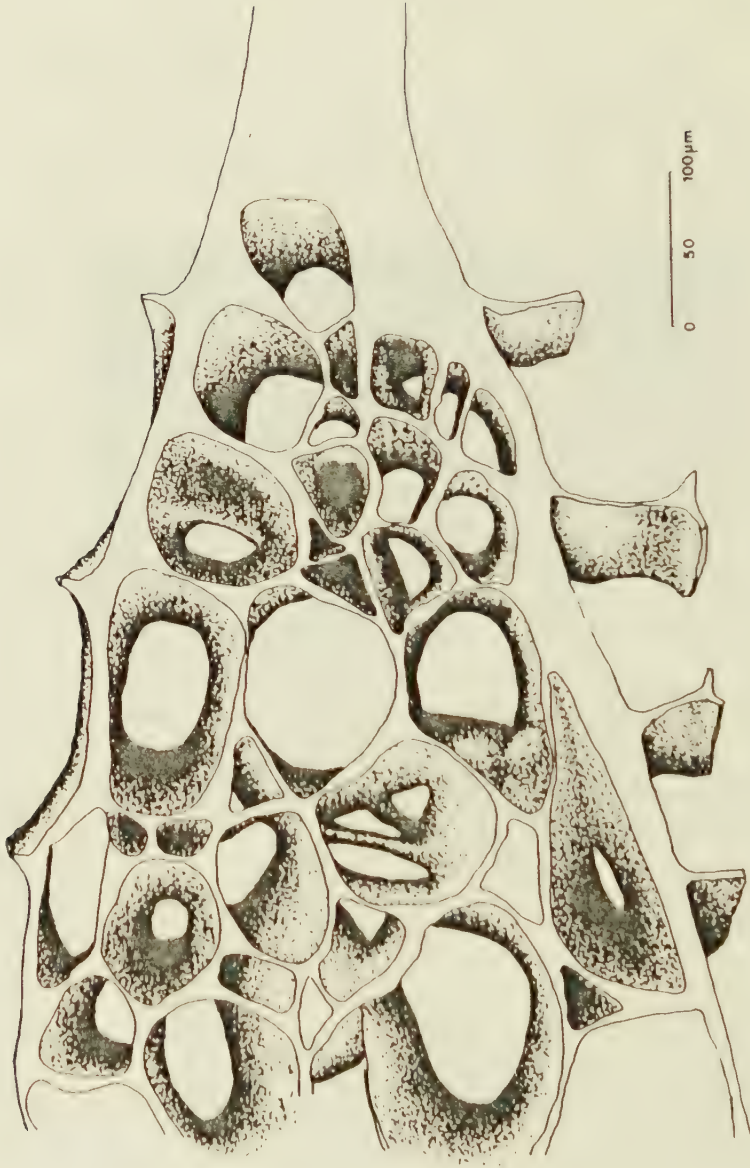


Abb. 6: Normales Schilddrüsengewebe, Bindegewebsrekonstruktion
(Vergr. ca. 300-fach; 13 Schnitte; Militärperspektive).

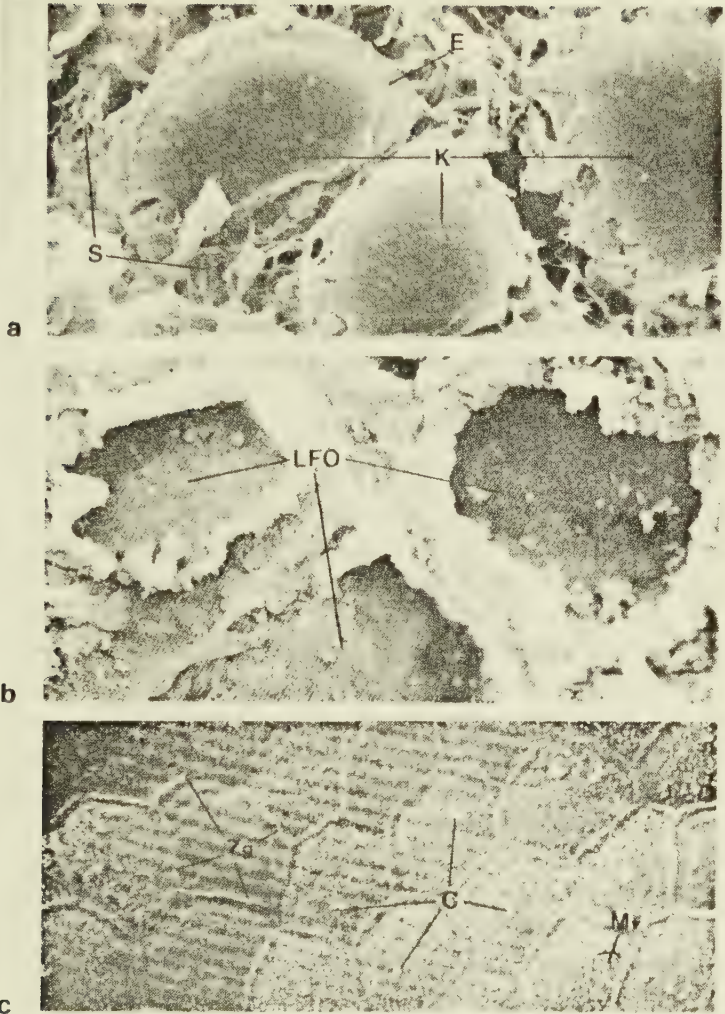


Abb. 7a-c: Rasterelektronische Aufnahmen zur Organisation der Follikel der Schweineschilddrüse.

- a. Follikellumina mit Kolloid (=K) gefüllt.
E=Epithel; S=Stroma; (Vergr. 400-fach).
- b. Follikellumina nach Herauswaschen des Kolloids.
LFO=Luminale Follikeloberfläche (Vergr. 400-fach).
- c. Luminale Follikeloberfläche bei 2000-facher Vergrößerung.
Zg=Zellgrenzen; C=zentrales Cilium; Mv=Mikrovilli.

(Aufnahmen: Prof. Dr. med. V. Herzog; Zellbiologisches Institut, München 1984).

3.2. Dreidimensionale Morphologie des Schilddrüsengewebes bei Struma parenchymatosa (Morbus Basedow)

Histologisch zeigt die Übersicht (Abb. 8a) vielgestaltige größere und kleinere, teilweise verzweigte Follikel mit sternförmigem Lumen. Das Epithel erscheint stellenweise mehrschichtig, im übrigen einschichtig mit hochzylindrischen Zellen und basal stehendem Kern. Auffällig sind die als papilläre Projektionen beschriebenen fingerähnlichen Gebilde, die in das Follikellumen ragen und ihm ein sternförmiges Aussehen geben (Abb. 8). Die interfollikulären Räume enthalten neben Bindegewebszügen reichlich mit Blut gefüllte Kapillaren.

In der dreidimensionalen Rekonstruktion stellt sich der Follikel beim Morbus Basedow als ein sackchenähnliches gefaltetes Hohlgebilde mit vielen Ausbuchtungen und Verzweigungen dar. Seine zum Teil weit in das Lumen hineinreichenden Falten verlaufen in alle Raumrichtungen (Abb. 9a und 11a). Diese Projektionen lassen sich nach der Rekonstruktion auf Falten zurückführen, die in Abhängigkeit von der Schnittführung einmal lang und schlank, dann wieder plump oder als Gewebeinseln im Lumen erscheinen (Abb. 9b und 10b). Im weiteren Schnittverlauf werden sie zunehmend größer und plumper, konfluieren miteinander oder mit der Follikelwand. Diese schiebt sich dabei scheinbar in das Follikellumen vor. Hinter der scheinbaren neuen Follikelwand können, dem Ausmaß des vorher größeren Hohlraums entsprechend, ein oder mehrere meist kleinere Lumina bestehen bleiben. Sie sind ein Hinweis auf die vorliegende Aussackung oder Verzweigung des Follikels.

Die Mehrschichtigkeit des Epithels einzelner Follikelwandanteile im histologischen Schnitt wird durch Wandverlauf und Schnittrichtung vorgetäuscht. Die Schnittführung erfolgt häufig nicht wie im Idealfall senkrecht, sondern tangential zum Randverlauf. Dadurch kommt es bei relativ dicken Schnitten zu der scheinbaren Mehrschichtigkeit des Epithels.

Bereits der Einzelschnitt liefert dafür Hinweise, denn die in den Epithelzellen basal stehenden Zellkerne liegen an mehrschichtigen Stellen eher in der Zellmitte (Abb. 12 und 13). Das kann man vor allem an den Spitzen der Faltenanschnitte beobachten.

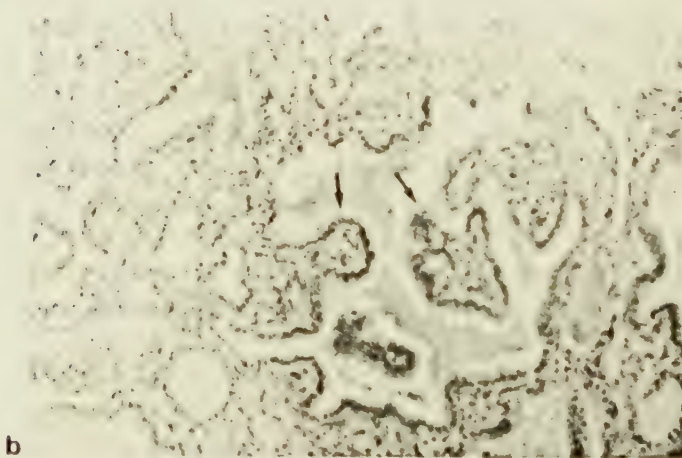
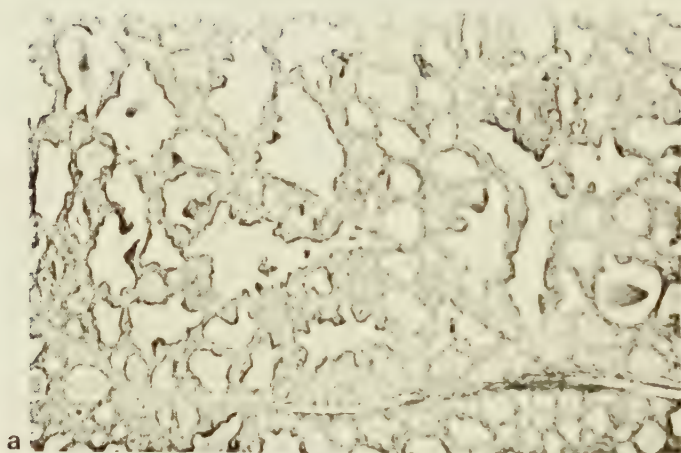


Abb. 8a und b: Histologische Schnitte durch eine Struma parenchymatosa
(Morbus Basedow) ; (Vergr. a. 40-fach
b. 100-fach).

Pseudopapillen (→)

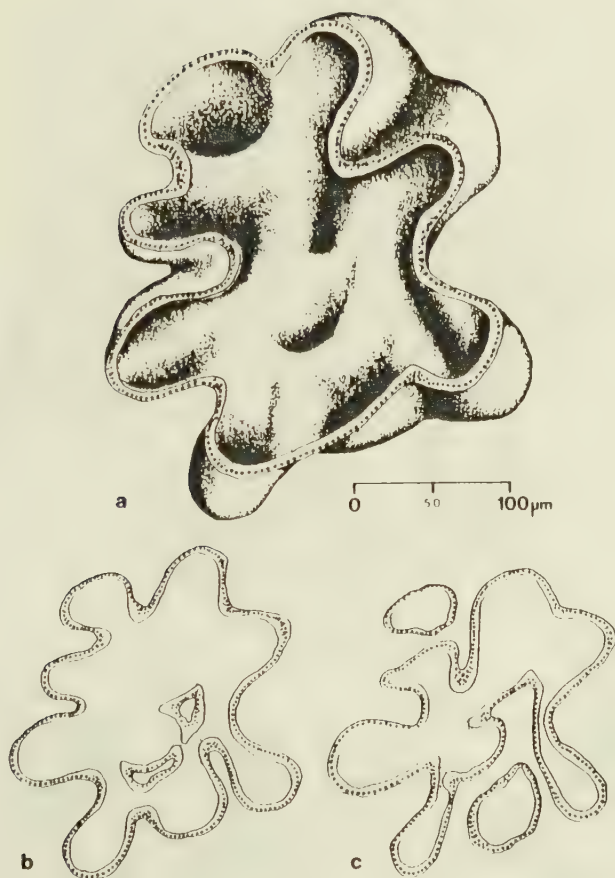
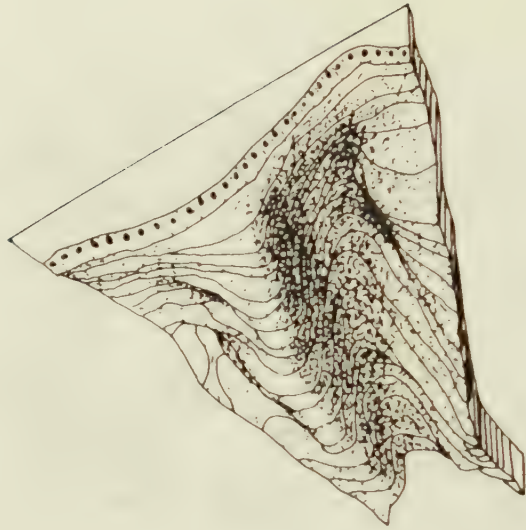


Abb. 9a: Aus Einzelrekonstruktionen erarbeitete idealisierte Darstellung eines Basedow - Follikels (Vergr. ca. 350-fach).

Falten und Aussackungen bestimmen den Wandverlauf des Follikels.

Abb. 9b und c zeigen das mikroskopische Bild im Schnittverlauf.



a



b

Abb. 10a und b: Ausschnittrekonstruktionen von Follikelwänden (Morbus Basedow)
(Vergr. 230-fach; a. 23 und b. 13 Schnitte; Militärperspektive)
Im Einzelschnitt papillenförmige Strukturen erweisen sich nach
der Bildmontage als Falten in der Follikelwand.

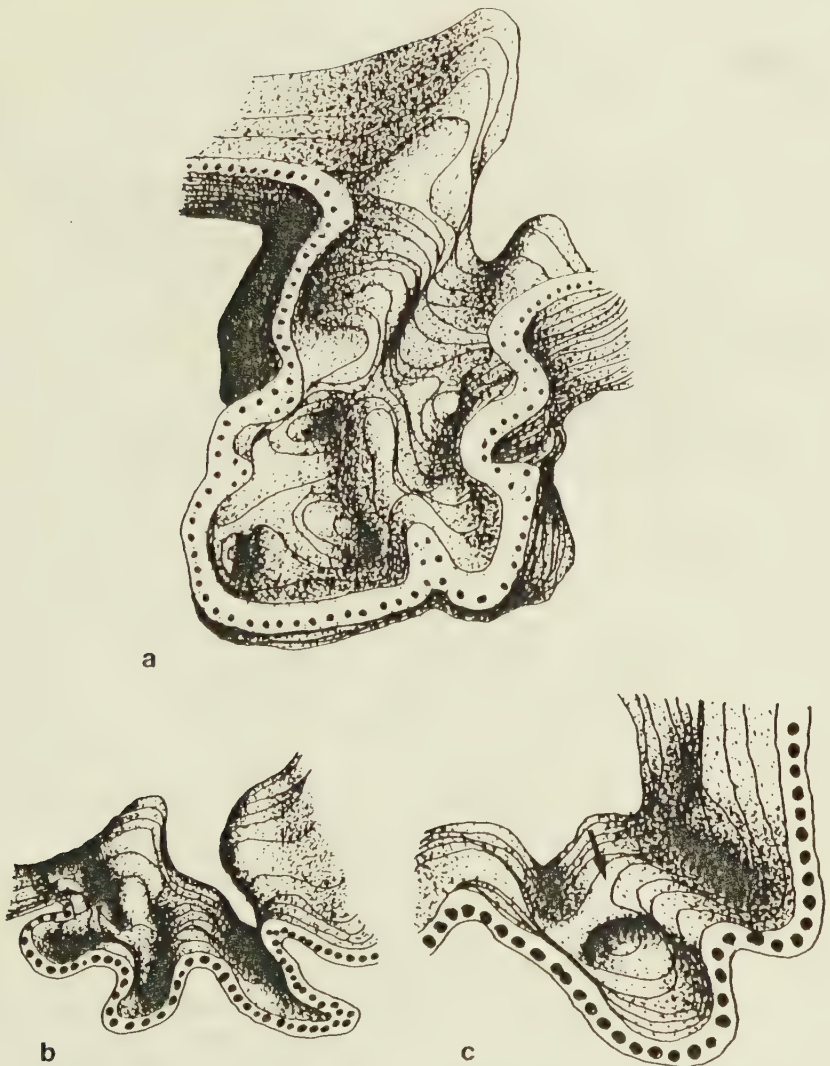


Abb. 11a-c: Ausschnittrekonstruktionen von Follikelwänden (Morbus Basedow);
(Vergr. 300-fach; a. 14, b. und c. je 11 Schnitte; Militär-
perspektive).

In Falten gelegte Follikelwände mit Aussackungen. Die Einzel-
schnitte zeigen papillenförmigen Wandverlauf und Brückenbildung
(→).

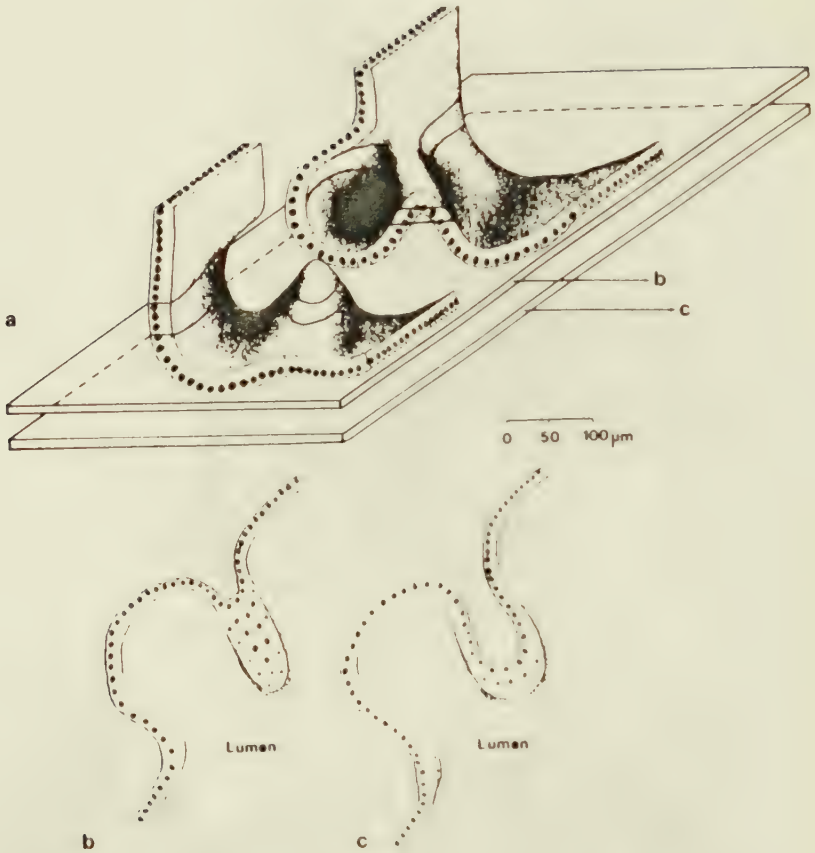


Abb. 12a-c: Erklärung der Veränderungen von Follikelwandstrukturen im Schnittverlauf (Vergr. ca. 150-fach).

a. Idealsierte Darstellung einer Wandaussackung einschließlich des Schnittverlaufs (dimetrische Perspektive).
In Abhängigkeit der Schnitttiefe erscheint der Randwulst der Aussackung im mikroskopischen Bild als,

b. mehrschichtige und
c. überwiegend einschichtige papillenförmige Struktur.

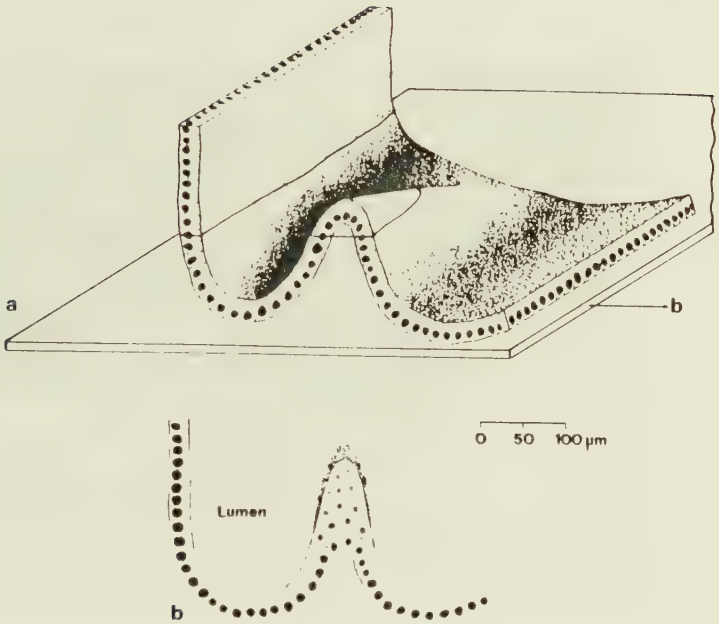


Abb. 13a: Idealisierte Darstellung einer Follikelwandfalte einschließlich des Schnittverlaufs (Vergr. ca. 150-fach).

b. Das mikroskopische Bild der im stumpfen Winkel getroffenen Falte zeigt eine papillenförmige Struktur mit scheinbar mehrschichtiger Spitze.

3.3. Dreidimensionale Morphologie der Struma colloidosa nodosa macrofollicularis (Knotenstruma)

Mikroskopisch erkennt man Knoten, die von einer Bindegewebskapsel umgeben sein können und aus verschiedenen großen Follikeln bestehen. Sie sind von einer flach kubischen einschichtigen Epithellage ausgekleidet und mit eiweißreichem Kolloid gefüllt. An vielen Stellen fallen regressive Veränderungen auf, wie Nekrosen, Zysten und Blutungen.

Abbildungen 14 und 16 zeigen den Rand eines zystischen Follikels, in dessen Lumen stellenweise unregelmäßig geformte Wandanteile ziehen. Sie bestehen aus einem schmalen Stromagrundstock mit einschichtigem, stellenweise mehrschichtigem epithelialen Überzug, so daß sich ein papillenartiger Aspekt ergibt. Sie werden im folgenden zur Unterscheidung von neoplastischen Papillen des papillären Carcinoms Pseudopapillen genannt.

Auffallend sind die im Vergleich zum normalen Schilddrüsengewebe stark mit Blut gefüllten Kapillaren, die sich von den interfollikulären Gefäßen des angrenzenden Drüsengewebes abzweigen und in diese papillenartigen Falten ziehen.

Nach der Rekonstruktion stellen sich diese Gebilde als zum Teil unregelmäßig geformte, nur 50 - 100 µm große Leisten dar (Vergl. Pfeile in Abb. 14 und 15). Daneben finden sich auch weiter in das Lumen ragende, bizarr geformte Gewebsanteile bis zu 400 µm Länge (Abb. 16 und 17). Dazwischen ziehen enghalsige, schlauchförmige Hohlräume in das Stroma. Diese sind von Epithel ausgekleidet und enthalten reichlich Kolloid.

Das an die zystisch erweiterten Follikel angrenzende Drüsengewebe besteht aus kleinen kolloidhaltigen Follikeln, die keine derartigen Strukturen enthalten.

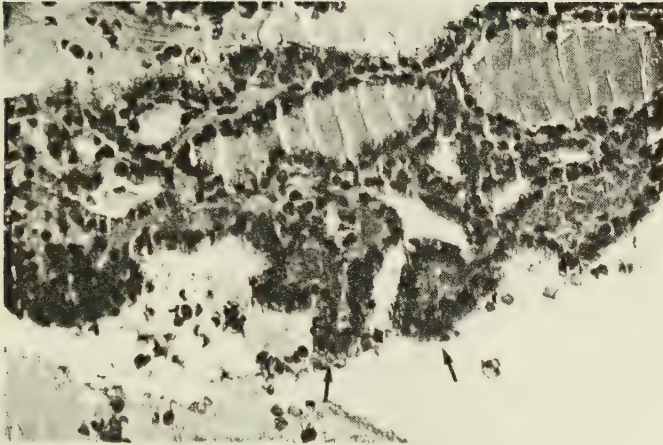


Abb. 14: Histologischer Schnitt durch eine Struma colloides nodosa macrofollicularis (Knotenstruma); (Vergr. 250-fach).

Pseudopapillen (→) in einem kolloidhaltigen, zystisch erweiterten Follikel.

Erster Schnitt des rekonstruierten Wandanteils in Abb. 15a.



Abb. 15a und b: Rekonstruktion von pseudopapillären Strukturen (→) einer Knotenstruma (Vergr. ca. 280-fach; jeweils 10 Schnitte; Militärperspektive).

Zk=Zellkerne

S Stroma

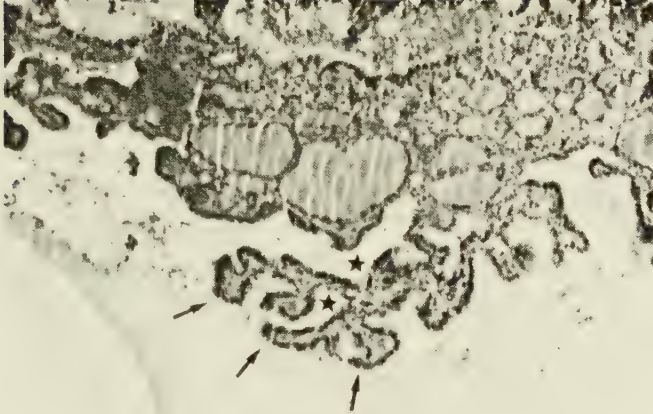


Abb. 16: Histologischer Schnitt durch eine Struma colloidodes nodosa macrofollikularis (Knotenstruma), (Vergr. 100-fach).

Bizarr geformte pseudopapilläre Strukturen (→) mit schlauchförmigen Hohlraumbildungen (★).

13. Schnitt des rekonstruierten Wandanteils in Abb. 17.

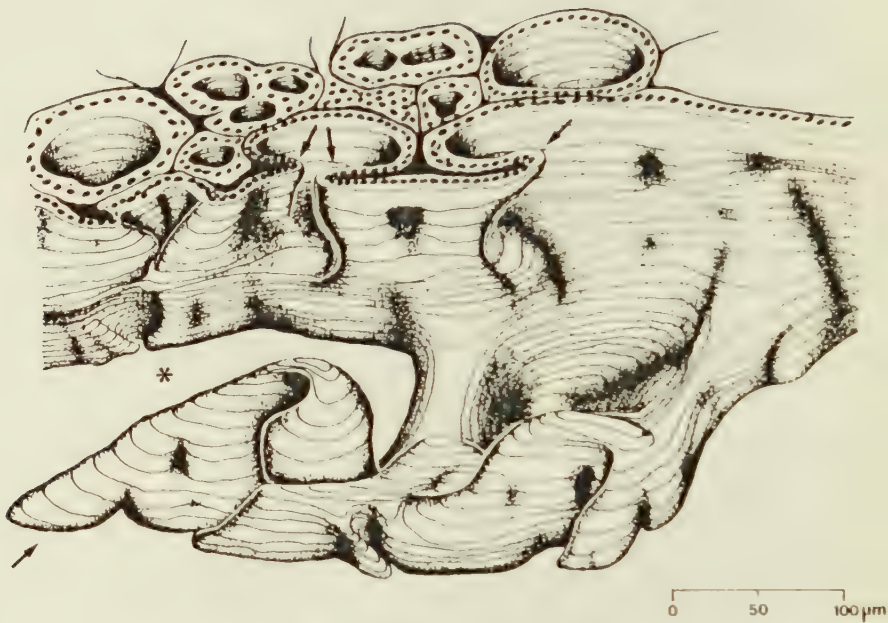


Abb. 17: Rekonstruktion bizarr geformter pseudopapillärer Strukturen (→) in der Knotenstruma (Vergr. ca. 280-fach; 25 Schnitte, dimetrische Perspektive).

Der besseren Übersicht wegen wurde der Abstand zwischen papillärem Gebilde und follicelwand größer bezeichnet als in Wirklichkeit (*).

3.4. Dreidimensionale Morphologie des papillären Schild- drüsenkarzinoms mit überwiegend papillären Strukturen

Im mikroskopischen Bild erkennt man schlanke, verzweigte Papillen mit einem einschichtigen kubischen bis zylindrischen Epithel, das auf einem zum Teil schmalen, gefäßführenden bindegewebigen Grundstock aufsitzt (Abb. 18, 19 und 20).

Die vielgestaltigen Tumorgebilde sind aufgrund ihrer räumlichen Ausdehnung in einer graphischen Rekonstruktion nicht vollständig zu erfassen. Die Beschreibung der Tumormorphologie erfolgt deshalb anhand von Rekonstruktionen einzelner Gewebsausschnitte. Die papillären Strukturen stellen sich demnach als weitverzweigte, häufig gefaltete, dicht beieinander liegende, blatt-, zungen- oder keulenartige Formationen dar, deren Enden durch lokale Bindegewebsvermehrung kolbig aufgetrieben sein können (Abb. 20 und 21). Sie liegen nicht nur als isolierte Gebilde nebeneinander, sondern stehen zum Teil auch durch Gewebsbrücken miteinander in Verbindung. Diese oft schmalen Brücken besitzen einen Bindegewebsgrundstock mit epithelialeem Besatz (Abb. 22). Es entstehen somit über einige Schnittstufen längliche, oft deformiert wirkende größere Hohlräume, deren Wände sich im Schnittverlauf wieder in papilläre Gebilde auflösen (Abb. 23 und 24).

An einigen Stellen weisen die Papillen kleinere Einfaltungen auf, die in der Rekonstruktion rohr- oder sackförmig erscheinen und mit Kolloid gefüllt sind (Abb. 25 und 26).

Die Gefäßarchitektur in den Stromaleisten des papillären Carcinoms wird von der Gestalt der Tumormorphologie bestimmt. Von größeren Gefäßen, die in breiten bindegewebigen Septen verlaufen, gehen kleine Gefäße ab und ziehen sich weiterverzweigend innerhalb der dünner werdenden Stromaleiste in die Papillen (Abb. 2, 19 und 31).

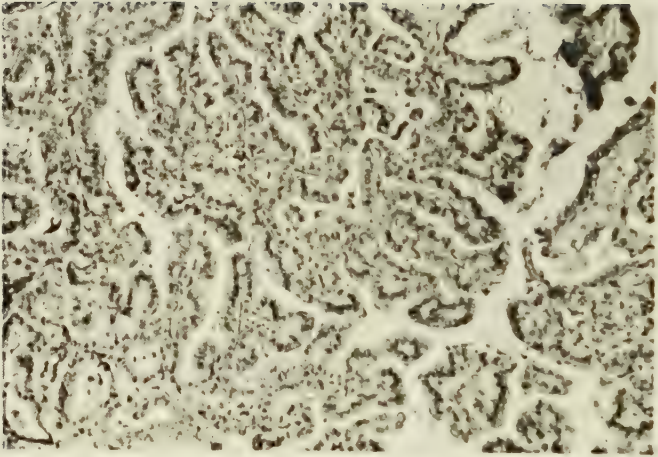


Abb. 18: Histologischer Schnitt durch ein papilläres Carcinom mit überwiegend papillären Strukturen (Vergr. 40-fach).

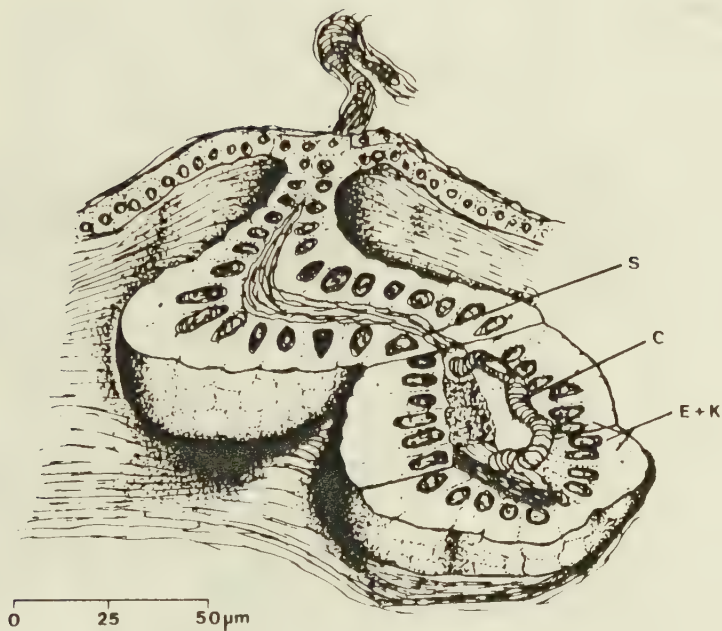


Abb. 19: Schnitt durch ein zungenförmiges Gebilde in einem papillären Carcinom (Vergr. 750-fach; 20 Schnitte; idealisierte Darstellung).

S=Stromaleiste

C=Capillare (im Stroma verlaufend)

E=Epithelzellen mit basalstehenden Kernen =K

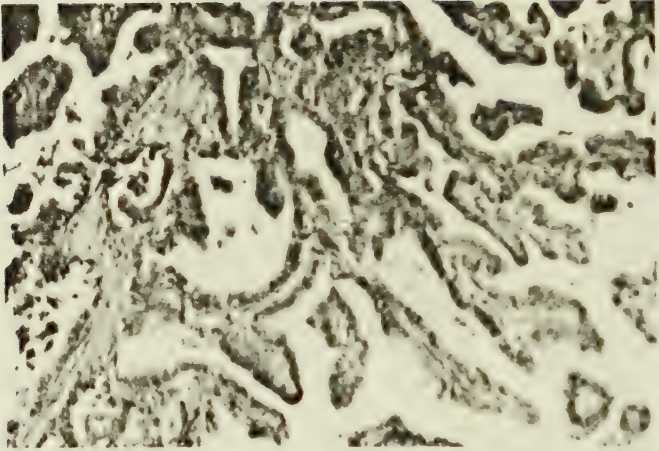


Abb. 20: Histologischer Schnitt durch ein papilläres Carcinom mit überwiegend papillären Strukturen (Vergr. 100-fach).

Erster Schnitt der in Abb. 21 dargestellten Rekonstruktion.



Abb. 21: Rekonstruktion papillärer Strukturen eines papillären Carcinoms (Vergr. ca. 240-fach; 30 Schnitte; dimetrische Perspektive).

Gefaltete, blatt- und zungenförmige Formationen

Zwischen diesen Gebilden können sich über verschiedene lange Strecken follikelähnliche, deformiert wirkende Hohlräume bilden (→).



a



0 50 100 μm

b

Abb. 22: Detailrekonstruktion eines papillären Carcinoms mit überwiegend papillären Strukturen (Vergr. ca. 320-fach; 12 Schnitte; Militärperspektive).

a. Rekonstruktion des Stromaverlaufs; Brückenbildung ($\rightarrow$)

b. Rekonstruktion einschließlich des Epithels



Abb. 23: Rekonstruktion papillärer Strukturen eines papillären Carcinoms unter Berücksichtigung der Hohlraumbildungen (Vergr. ca. 200-fach; 11 Schnitte; Militärperspektive).

Der Hohlraumverlauf ist durch Pfeile gekennzeichnet.

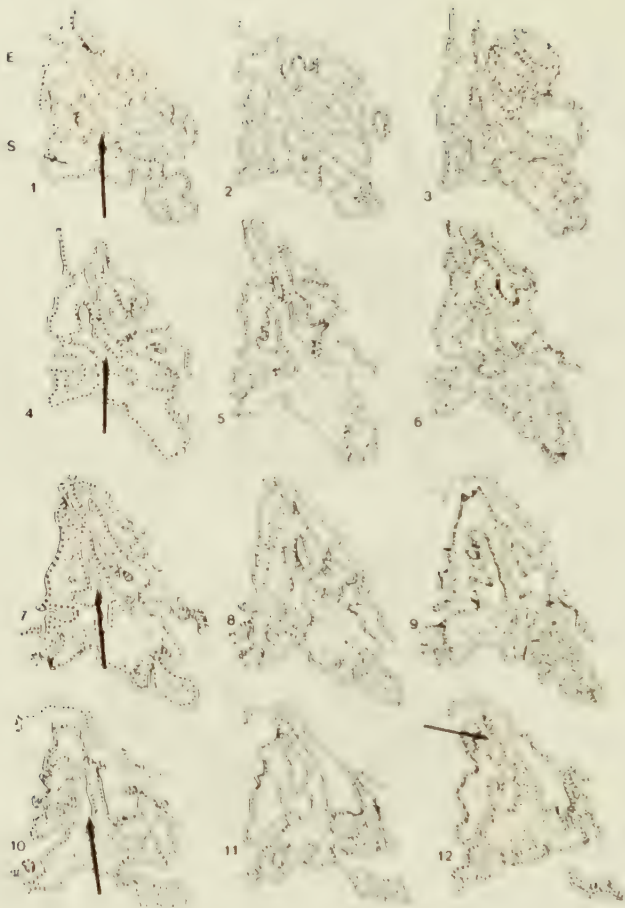


Abb. 24: Strukturelle Veränderungen der Hohlraumbildungen im papillären Carcinom, verfolgt über 12 Schnitte im Abstand von 5 μ m (Vergr. 100-fach; mikroskopisches Bild).

Der mit dem Pfeil gekennzeichnete interpapilläre Zwischenraum erscheint von Schnitt 4 - 11 als follikelähnlicher Hohlraum und wird ab 12 wieder als interpapillärer Zwischenraum erkennbar.

E=Epithel mit Zellkernen

S=Stromagrundstock



Abb. 25 a-c: Follikelähnliche Hohlraumbildung in einer Papillenspitze im Schnittverlauf (Vergr. 250-fach; Schnittabstand jeweils ca. 10 μ m). Ein mit Kolloid gefüllter Hohlraum ($\rightarrow$ in a und b tritt nach 20 min mit dem interpapillären Zwischenraum in Verbindung ($\rightarrow$ in c). Vergleiche Abb. 26



Abb. 26: Follikelähnliche Hohlraumbildung in einer Papillenspitze
(Vergr. 350-fach; 11 Schnitte).

Zeichnerische Darstellung des mikroskopischen Bildes im Schnitt-
verlauf.

E-Epithel mit Zellkernen

S-Stroma Grundstock

3.5. Dreidimensionale Morphologie des papillären Carcinoms mit überwiegend follikulären Strukturen

Die Gewebelemente, wie Leisten, Papillen und follikuläre Hohlräume sind zum Teil so dicht ineinander gelagert, daß Zellgrenzen nicht mehr eindeutig auszumachen sind.

Um eine übersichtliche Darstellung zu erzielen, sind die Stromaverläufe oft die einzigen sicher abzugrenzenden Strukturmerkmale, die zur Klärung des komplexen Bauprinzips herangezogen werden können. Sie stehen repräsentativ für die Morphologie des Tumors und müssen, um ein vollständiges Bild zu erhalten, mit einer einschichtigen Epithellage überzogen werden.

Man erkennt dünne, blattartige, im Raum gewundene gefaltete Formationen, die über unterschiedlich breite Ausläufer miteinander in Verbindung stehen (Abb. 27). Einzelne Leisten stellen zusätzlich zwischen den Nachbarstrukturen Kontakte her und ragen frei in den Raum.

Die Tendenz, Hohlräume zu bilden, ist deutlich größer als in papillären Carcinomen mit überwiegend papillären Strukturen. Stellenweise werden Drüsenräume formiert, die wie Follikel aussehen. Daneben finden sich auch Varianten, die aufgrund ihrer Tiefenausdehnung nicht rekonstruierbar sind. Das follikelähnliche Bauprinzip wird dabei nur für eine kurze Strecke beibehalten. Im weiteren Verlauf lösen sich die vermeintlichen Follikelwände in papillenähnliche Gebilde auf und benachbarte Lumina fließen zusammen. Isoliert stehende Leisten und Verzweigungen ziehen in die Hohlraumssysteme und füllen diese oft vollständig aus.

Bei einzelnen Tumoren überwiegt das follikuläre Erscheinungsbild, das papilläre Bild tritt in den Hintergrund. Die Wände der follikelähnlichen Hohlräume zeigen hier über viele Schnittstufen einen regelmäßigen Verlauf und lassen sich zum Teil als abgeschlossene Drüsen darstellen (Abb. 29).

Auffallend sind die in das Lumen vorspringenden Gebilde, die fingerförmiges, breites, plumpes oder baumartig verzweigtes Aussehen haben (Abb. 30 und 31). Sie besitzen, wie die Follikelwand, einen bindegewebigen, gefäßführenden Grundstock, der mit Epithel überzogen ist und können oft das ganze Follikellumen ausfüllen. Ihre Ursprünge an den Wänden sind in Anbetracht ihrer länglichen Gestalt mit oft kolbig aufgetriebenen Spitzen relativ schmal (Abb. 28c).

Neben abgeschlossenen Follikeln findet man häufiger solche, deren Wände sich, wie oben beschrieben, im Schnittverlauf in einzelne Papillen auflösen. Diese bilden sich entweder zurück, verschmelzen mit anderen Wandarealen, oder setzen ihr eigenständiges Wachstum fort.

Es entsteht ein buntes Bild von verschiedengestaltigen, sich auflösenden und neu formierenden großen und kleinen Hohlräumen.



Abb. 27: Bindegewebsrekonstruktion eines papillären Carcinoms mit überwiegend follikulären Strukturen (Vergr. 300-fach; 13 Schnitte; Militärperspektive).

G=Gefäß

S=Stroma

F=Fibrozytenkerne

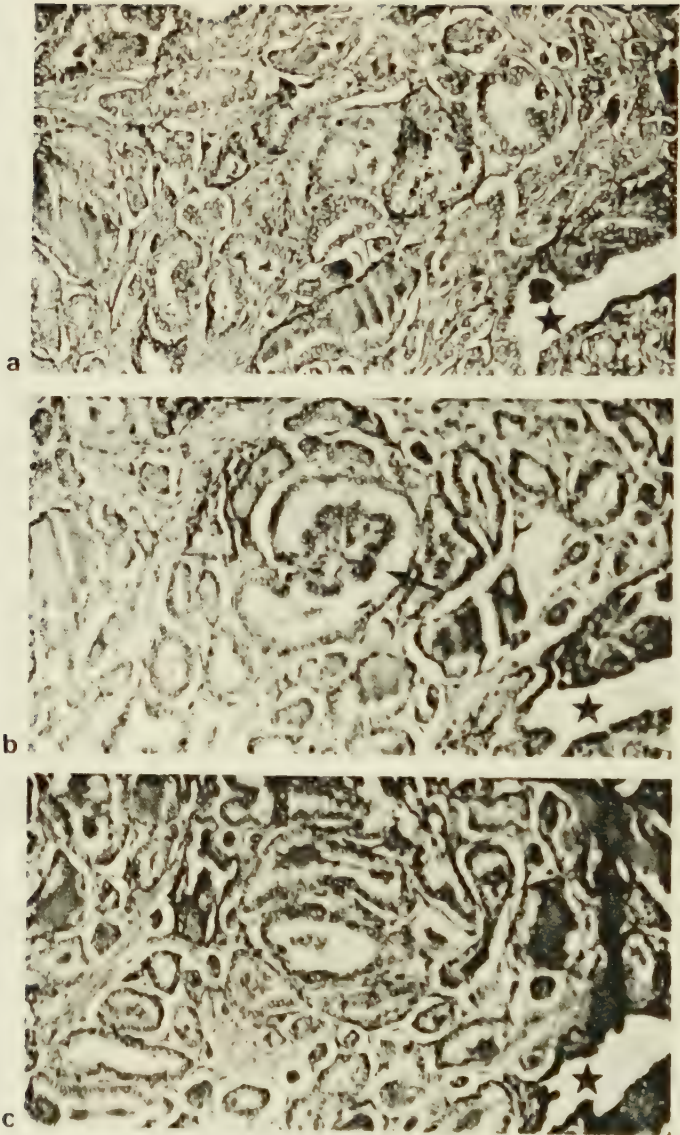


Abb. 28 a-c: Papillenbildung (→) in einem papillären Carcinom mit überwiegend follikulären Strukturen im Schnittverlauf (Vergr. 100-fach; Schnittabstand jeweils ca. 25 μ m).

Abb. 29 zeigt die Rekonstruktion einer ähnlichen Gewebsformation. Orientierungshilfe (★)

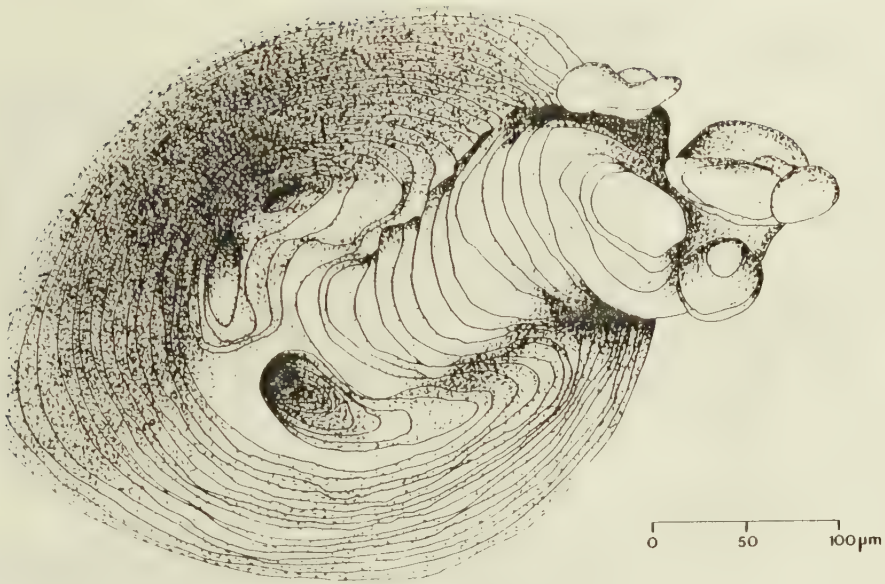


Abb. 29: Rekonstruktion eines papillären Carcinoms mit überwiegend follikulären Strukturen (Vergr. ca. 350-fach; 21 Schnitte; Militärperspektive).

Vollständig abgeschlossener, follikelähnlicher Hohlraum mit einem von der Follikelwand entspringenden keulenförmigen Gebilde, das bis unter die Follikeldecke reicht.

Die Follikeldecke wurde aus darstellungstechnischen Gründen weggelassen.



Abb. 30 a und b: Histologischer Schnitt durch ein papilläres Carcinom mit überwiegend follikulären Strukturen (Vergr. 100-fach; Schnittabstand 10 μm).

Der Pfeil kennzeichnet eine Gewebsbrücke, die von einem Rand des follikelähnlichen Hohlraums zum anderen zieht.

Abb. 31 zeigt die graphische Rekonstruktion des Gewebeschnittes.

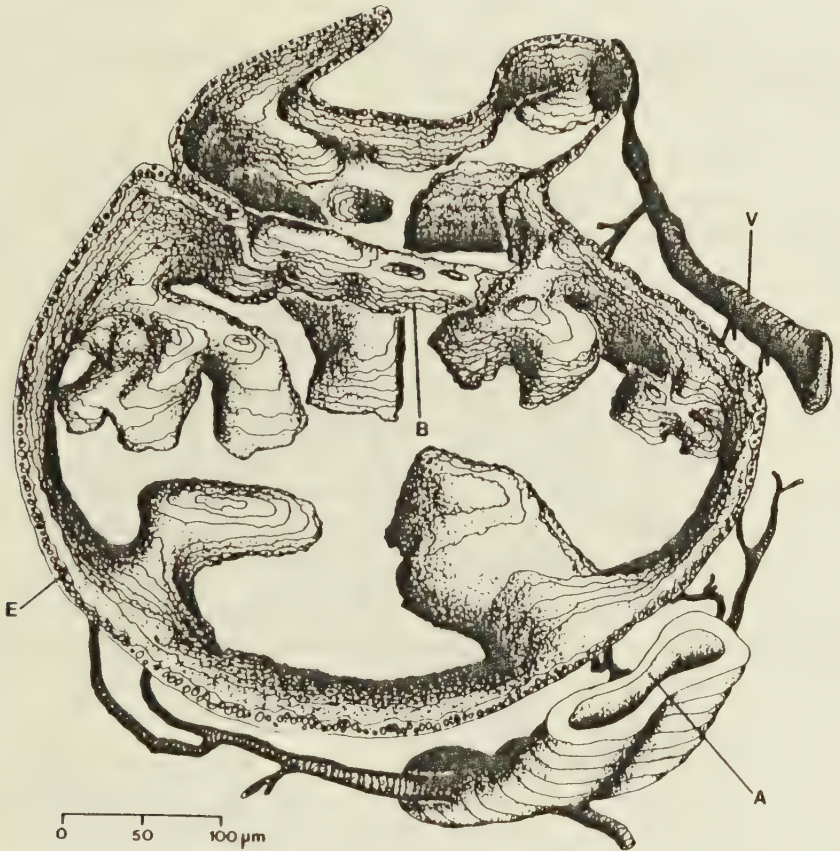


Abb. 31: Rekonstruktion eines papillären Carcinoms mit überwiegend follikulären Strukturen. (Vergr. ca. 300-fach; 32 Schnitte; Militärperspektive).

Bizarre geformte Gewebsformationen springen weit in einen nicht vollständig rekonstruierbaren follikelähnlichen Hohlraum vor.

B=Gewebsbrücke, die zur gegenüberliegenden Seite zieht

A=Arterie

V=Vene

E=Epithel (einschließlich Kerne)

3.6. Dreidimensionale Morphologie des hochdifferenzierten follikulären Carcinoms

Dieser Carcinomtyp ist durch seine follikuläre Grundstruktur gekennzeichnet. Es werden, wie beim normalen Schilddrüsen Gewebe, abgeschlossene Hohlräume gebildet, Papillen fehlen.

Die Unterschiede der untersuchten Tumoren bestehen hauptsächlich in zytologischen Merkmalen (hellzelliges, bzw. onkozytäres Carcinom), weniger in Form und Größe.

Die Rekonstruktion kleinfollikulärer Areale in einem hellzelligen Carcinom zeigt Follikel mit Einbuchtungen und Verzweigungen (Abb. 32). Die insgesamt deformiert wirkenden Drüsen waren aufgrund ihrer wechselhaften Gestalt nur schwer im Schnittverlauf zu verfolgen und hatten oft nur geringe Tiefenausdehnung.

In einem onkozytären Carcinom kommen neben großen und kleinen Follikeln auch trapekuläre Formationen vor. Diese sind aber einer Rekonstruktion nicht zugänglich, da die Gewebselemente nicht deutlich genug abgegrenzt werden konnten. Eine follikuläre Anordnung ist dort nicht eindeutig zu erkennen.

Das Bild in den Tumorabschnitten mit klarer follikulärer Differenzierung ist nicht so unruhig wie bei der hellzelligen Variante (Abb. 33 und 35). Ausbuchtungen und Einziehungen bestimmen zwar wie dort die Follikelgestalt, doch sind deren Wandverläufe unregelmäßiger und über viele Schnittstufen verfolgbar. Neben großen, in die Länge gezogenen, in sich verzweigenden Drüsenschläuchen, finden sich auch viele kleine, rundliche Follikel.



Abb. 32: Stromarekonstruktion eines hochdifferenzierten follikulären Carcinoms (hellzelliges Carcinom); (Vergr. ca. 300-fach, 7 Schnitte; Militärperspektive).

Auffallend ist die vielgestaltige äußere Form der Follikel mit Verzweigungen, Ausbuchtungen und Einziehungen.

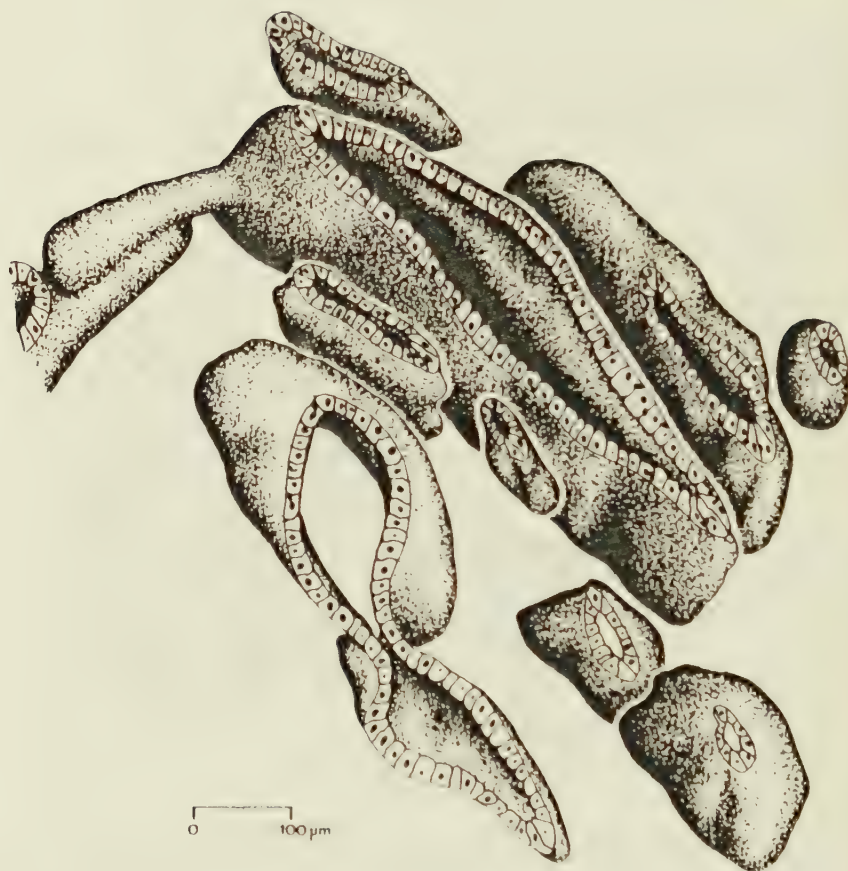


Abb. 33: Rekonstruktion eines hochdifferenzierten follikulären Carcinoms (Onkozytöres Carcinom); (Vergr. 180-fach; 13 Schnitte; Militärperspektive).

Das interfollikuläre Stroma und einzelne Follikel wurden, um die Übersicht zu verbessern, weggelassen.

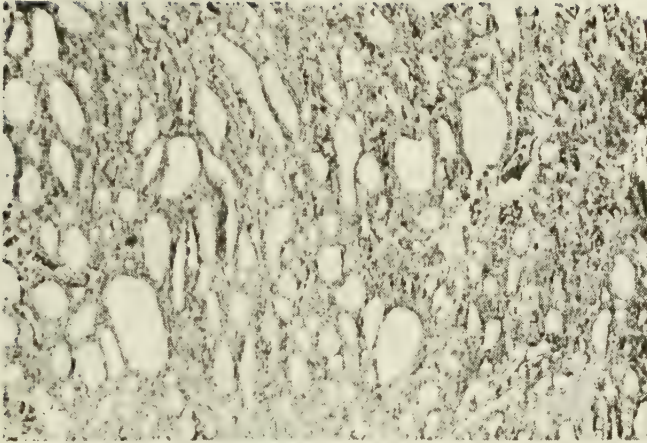


Abb. 34: Histologischer Schnitt durch ein onkozytöres Carcinom
(Vergr. 40-fach).

3. Schnitt der in Abb. 35 dargestellten Rekonstruktion.



Abb. 35: Rekonstruktion eines hochdifferenzierten follikulären Carcinoms (Onkozytäres Carcinom); (Vergr. 180-fach; 13 Schnitte; Militärperspektive).

Das interfollikuläre Stroma und einzelne Follikel wurden, um die Übersicht zu verbessern, weggelassen.

4. DISKUSSION

4.1. Diskussion der Methode

Um die räumlichen Beziehungen in einem histologischen Präparat analysieren zu können, wurden verschiedene Methoden entwickelt, die zum Teil bereits Anwendung bei der Untersuchung benigner und maligner Veränderungen des Schilddrüsengewebes fanden.

Die Plattenmodelliermethode (Peter 1919) liefert maßstabsgetreue Wachstumsmodelle der untersuchten Gewebsstrukturen. Die Ergebnisse besitzen einen hohen Grad an Aussagekraft und Zuverlässigkeit, erfordern aber einen größeren zeitlichen und technischen Aufwand als die graphische Rekonstruktionsmethode. Wilson (1927) beschrieb unter Anwendung der Plattenmodelliermethode die Histomorphologie in verschiedenen benignen und malignen Schilddrüsenveränderungen.

Die Mazeration ist eine Methode, die besonders dafür geeignet ist, von Hohlorganen und Gefäßverläufen eine räumliche Vorstellung zu bekommen (Burck 1973). Jackson (1931) gelang mit ihrer Hilfe die Darstellung verschiedener Follikelformen der Schilddrüse.

Fujita, Murakami (1974) und Krstić (1980) konnten in Kombination mit der Rasterelektronenmikroskopie das die Follikel umgebende Kapillarnetz darstellen. Allerdings gestattet die Methode keine genauen Aussagen über den Epithelverlauf und ist deshalb nur bestimmten Fragestellungen vorbehalten.

Das zeichnerische Verfahren der dreidimensionalen Rekonstruktion berücksichtigt alle Gewebelemente. Sie erlaubt die Abbildung von mikroskopischen Strukturen in zwei verschiedenen perspektivischen Darstellungen, die sich jeweils von der Stellung des Betrachterauges im Raum unterscheiden. Während der Betrachter bei der militärperspektivischen Darstellung über dem Objekt steht, blickt er bei der dimetrischen Perspektive von schräg vorn darauf. Die Militärperspektive hat sich deshalb bei der Darstellung von Innenansichten hohler Organteile wie zum Beispiel

Follikel als geeigneter erwiesen. In der dimetrischen Perspektive erhält man nur unter Weglassung vorgelagerter Follikelwandanteile Einblick in deren Inneres (Abb. 4). Sie liefert dafür bei der Rekonstruktion von sehr bizarr strukturierten Objekten wie zum Beispiel papillären Strukturen eines entsprechenden Carcinoms die übersichtlicheren Bilder (Abb. 21). Die Wandstrukturen sind hinsichtlich ihrer Form und gegenseitigen räumlichen Beziehung besser einsehbar.

Die militärperspektivische Darstellung erfüllt nicht die Kriterien der natürlichen Sehweise, deshalb haftet den Abbildungen stets etwas Gewaltsames und Unnatürliches an. Sie erfordert vom Betrachter eine gewisse Umgewöhnung in der Sehweise, will er die Strukturen in ihrer richtigen Form und Lage beurteilen.

Die dimetrische Perspektive berücksichtigt die perspektivischen Längen- und Winkelverkürzungen, es entstehen gefälligere Abbildungen, die den Betrachter über den Objektverlauf im Raum weit weniger im Zweifel lassen als bei der Militärperspektive. Ein Nachteil besteht in den hohen Anforderungen, die die perspektivische Verzerrung an Zeit und Konzentration stellt.

Die bei der Rekonstruktion verwendete Durchlichtbetrachtung gestattet neben der Darstellung der äußeren Form auch die Beschreibung des Aufbaues und der Lagebeziehung der Gewebselemente. Hinzu kommt, daß sich der rekonstruktiv Tätige im Verlauf seiner Arbeit sehr lange mit der Morphologie und den räumlichen Gegebenheiten des Präparates auseinandersetzen muß und somit in der Lage ist, über die Inhalte der zeichnerischen Darstellung hinaus Aussagen zu machen. Neben dem geringeren apparativen und präparativen Aufwand der zeichnerischen Rekonstruktionsverfahren stellen die oben erwähnten Vorteile die Hauptgründe für deren Anwendung dar.

Bei der Untersuchung von Gewebsstrukturen findet in neuerer Zeit häufig die Rasterelektronenmikroskopie Anwendung. Sie erlaubt sowohl die Übersichtsdarstellung von Gewebsoberflächen, als auch eine Beurteilung sehr kleiner Zellelemente, wie Cilien und Mikrovilli (Abb. 7c). Die Ergebnisse, die mit der Elektronenraster-

mikroskopie erzielt werden, zeichnen sich durch ein hohes Maß an Zuverlässigkeit und sehr gute Abbildungsqualität aus. Sie erfordert jedoch einen sehr großen apparativen Aufwand. Im Gegensatz zu zeichnerischen Rekonstruktionsverfahren erhält der Betrachter bei dieser Methode einen geringeren Tiefeneinblick, so daß Aufbau und Form von sehr dicht gelagerten Gewebsstrukturen wie zum Beispiel Papillen eines papillären Carcinoms nicht vollständig erfaßt und beurteilt werden können.

Rasterelektronenmikroskopie und zeichnerische Rekonstruktionsverfahren zeigen bei gleicher Gewebesorte eine gute Übereinstimmung in der Wiedergabe des morphologischen Befundes. Als Beispiel seien die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen papillärer Carcinome von Johannessen (1978, 1981, 1983) erwähnt.

4.2. Diskussion der Befunde

4.2.1. Gegenüberstellung: Struma parenchymatosa (Morbus Basedow) - papilläres Carcinom

Es ist zu prüfen, ob die papillären Strukturen im papillären Carcinom und die papillenartigen Faltungen, wie sie im Schnittpräparat in Schilddrüsenveränderungen bei Morbus Basedow zu erkennen sind, dreidimensional von gleichartigem Aspekt sind.

Anhand von Serienschnitten lassen sich Ursprung und Entwicklung der Gebilde verfolgen und Unterschiede aufdecken. Im Gegensatz zu den beim papillären Carcinom blatt- bzw. keulenförmigen Formationen, mit schmaler Basis und länglich bizarrer Gestalt werden die Formationen des Basedowstrumas im Schnittverlauf zunehmend breitbasig und flacher. Bei der Betrachtung ihrer weiteren Entwicklung wird deutlich, daß sie keine von der Follikelwand eigenständig sich entwickelnden Gebilde im Sinne des papillären Carcinoms sind, sondern daß es sich dabei um stark in Falten gelegte aus- und eingebuchtete Follikelwände handelt.

Kommt es im Schnittverlauf in einem Basedow-Follikel zu Brückenbildungen zwischen solchen papillenartigen Strukturen und der gegenüberliegenden Wand, so bleiben diese Brücken bestehen und die entstandenen Hohlräume getrennt. Die Hohlräume erweisen sich in der dreidimensionalen Rekonstruktion als Aussackungen der Follikelwand und die Gewebsbrücken erscheinen als Falten- bzw. Randwulstanschnitte dieser Aussackungen (Abb. 9, 11 und 12). Die Brückenbildungen in einem papillären Carcinom dagegen lösen sich nach unterschiedlich langem Bestand oft wieder in ein eigenständiges blatt- oder zungenförmiges Gebilde auf (Abb. 22, 30 und 31).

Die häufiger bei Strukturen des Follikels bei Morbus Basedow zu beobachtende Mehrschichtigkeit im Gegensatz zu denen des papillären Carcinoms erklärt sich wie folgt: Eine Falte stellt meist eine relativ flache Einbuchtung größerer Wandanteile dar, die randwärts unterschiedlich schnell verstreichen oder in andere Falten verlaufen können. Bei einem Schnitt durch derartig gefaltete Follikel werden deshalb nur wenige Wandanteile senkrecht getroffen, sondern eher im stumpfen Winkel dazu. Ab einem bestimmten Schnittwinkel und einer bestimmten Schnittdicke erscheinen dann diese Stellen mehrschichtig (Abb. 8b, 12 und 13).

Tumorformationen in einem papillären Carcinom mit eigenständig in den Raum ragenden großen Gebilden werden, von gewissen Eigenfaltungen abgesehen, öfter senkrecht getroffen, da sie keine flach verstreichenden Wandanteile seitlich mit in das Lumen hineinziehen.

4.2.2. Gegenüberstellung: Follikuläres Carcinom - papilläres Carcinom

Papilläre Strukturen können in follikulären Carcinomen nicht nachgewiesen werden. Sie sind in der beschriebenen Form definitionsgemäß ein typisches Merkmal des papillären Carcinoms (Hedinger, Sobin 1974; Hedinger 1980).

Die Follikel im follikulären Carcinom lassen sich nach der Rekonstruktion als abgeschlossene Drüsenräume mit umgebendem gefäßführendem Bindegewebe darstellen. Sie sind in den untersuchten Fällen von verschiedener Gestalt. Es kommen neben kleinen kugeligen und ovoiden Formen auch größere, schlauchförmige Drüsen vor, die zum Teil Falten, Ausbuchtungen und Verzweigungen aufweisen. Die mit Hilfe der Plattenmodelliermethode erzielten Ergebnisse von Wilson (1927) bestätigen diese Beobachtung.

Während sich im follikulären Carcinom das follikuläre Bauprinzip, wie es im mikroskopischen Bild erscheint, nach der Rekonstruktion bestätigt, bleiben die follikulären Hohlräume im papillären Carcinom nur über eine unterschiedlich lange Strecke erhalten, ehe sich die vermeintliche Follikelwand an umschriebener Stelle scheinbar aufzulösen beginnt (Abb. 24, 25 und 26). Das Follikellumen erweist sich als Teil des interpapillären Raumes und die Follikelwände werden als papilläre Formationen erkennbar.

Es können verschiedene Spielformen dieser Pseudofollikelbildungen erarbeitet werden, die sich alle bis auf wenige Ausnahmen, als nach mindestens einer Seite offene, immer im Zusammenhang mit papillären Strukturen stehende Hohlräume darstellen (Abb. 23). Diese entsprechen in ihrer äußeren Gestalt ganz den Formen der interpapillären Räume. Sie wirken häufig länglich, bizarr und deformiert, während kleinere rundliche Hohlräume auf Wandeinziehungen zurückzuführen sind.

Daneben sind in papillären Carcinomen mit überwiegend follikulären Strukturen Hohlraumbildungen zu beobachten, die im Schnittverlauf keine derartigen Veränderungen erkennen lassen. Sie behalten ihre follikuläre Grundstruktur bei und sind zum Teil als abgeschlossene Hohlräume darstellbar (Abb. 29). Auffallend sind dort die weit in das Lumen ragenden, in den Abschnitten 3.4. und 3.5. ausführlich beschriebenen, Papillenbildungen.

Wie die Rekonstruktionen gezeigt haben, sind nicht nur die papillären Strukturen ein morphologischer Hinweis für die Unterschiedlichkeit der beiden Tumortypen. Es haben sich auch in der Bauform der in beiden Tumoren vorhandenen follikulären Hohlräume deutliche Unterschiede erkennen lassen. Dieser Befund unterstreicht die in der WHO- Klassifikation vorgenommene Trennung von papillärem und follikulärem Carcinom, die auf biologischen, zytologischen und ultrastrukturellen Unterschieden basiert.

Lichtmikroskopisch fallen Unterschiede an den Epithelzellen auf. Die bläschenförmigen, als Milchglaskerne bezeichneten Zellkerne, die sich oft dachziegelartig überschichten, sind typisch für das papilläre Carcinom, selbst wenn im mikroskopischen Bild die follikuläre Wachstumsform überwiegt (Löhrs 1976). Die Zellkerne des follikulären Carcinoms erscheinen dagegen chromatindichter. Dieser Befund wird auch elektronenoptisch bestätigt (Johannessen et al. 1978).

Das Tumorstroma des papillären Carcinoms enthält reichlich Zellen und kollagene Fasern, sowie zahlreiche Lymphgefäße. Der Stromaanteil des follikulären Carcinoms ist geringer. Es finden sich nur wenig Lymphgefäße, dafür aber zahlreiche Kapillaren und Venen (Böcker 1979).

Elektronenmikroskopisch erscheint eine Differenzierung der beiden Tumorformen nicht sicher möglich (Krisch 1983). Einzige Ausnahme bildet die oft bizarre Kernform beim papillären Carcinom, wie sie im follikulären Carcinom nicht auftritt, wobei häufig intranucleäre zytoplasmatische Pseudoinclusionen

oder echte Inclusionen beschrieben worden sind (Toniatti et al. 1967; Söderstrom, Biorklund 1973; Johannessen et al. 1978; Beaumont et al. 1981).

Weitere Unterschiede bestehen im Grad der erhalten gebliebenen Synthesefunktion der Tumorzellen. Die Fähigkeit, Thyreoglobulin zu produzieren, ist in den follikulären Carcinomen im höheren Maß vorhanden als in papillären Carcinomen (Böcker 1979; Böcker et al. 1980; Dralle et al. 1982; Permanetter et al. 1982). Eine geringere Differenzierung der Zellen des papillären Carcinoms ist wahrscheinlich. Bestätigt wird diese Annahme durch die Beobachtung, daß die Zahl der Organellen in diesen Zellen durchschnittlich geringer ist als im follikulären Carcinom (Böcker 1979).

Unterschiede zwischen den beiden Tumortypen bestehen auch hinsichtlich des Cytoskeletts der Epithelzellen (Permanetter et al. 1982). Immunhistochemisch konnte dabei ein höherer Gehalt an Intermediärfilamenten in Zellen des papillären Carcinoms nachgewiesen werden, während dieser im follikulären Carcinom fast dem des normalen Schilddrüsenepithels entspricht. Dieser Befund wurde auch elektronenoptisch bestätigt.

Hinsichtlich Wachstumsprozessen und Verhalten bestehen zwischen beiden Tumorformen Unterschiede von zum Teil entscheidender klinischer Bedeutung. Das papilläre Carcinom zeigt ein langsames, infiltratives Wachstum mit desmoplastischer Stromareaktion ohne eigentliche Tumorkapsel. Das hochdifferenzierte follikuläre Carcinom dagegen ist häufig abgekapselt und dringt auch nach Durchbrechung der Tumorkapsel mehr expansiv in Form von Satellitenknoten in das angrenzende Schilddrüsenparenchym vor.

Daneben beobachtet man in papillären Carcinomen manchmal recht dichte lymphoplasmazelluläre Reaktionen des Stromas. Für diese Tumorformen ebenso typisch sind die im Papillengerüst oder angrenzenden Stroma liegenden Psammomkörper (Franssila 1971).

Wichtige Unterschiede bestehen in der Metastasierungstendenz. Papilläre Carcinome metastasieren primär in die regionalen Lymphknoten, während follikuläre Carcinome vor allem hämatogen in Lunge und Skelett metastasieren (Woolner et al. 1961; Franssila 1971; Heitz et al. 1976). Auswertungen großer Fallzahlen zeigen aber, daß die follikulären Carcinome ebenso häufig regionale Lymphknotenmetastasen setzen, wie Fernmetastasen, und daß die papillären Carcinome nicht selten auch hämatogen metastasieren (Maddox 1971; Cady 1976; Löhrs 1976, 1980; Georgii 1977). Es wäre zu diskutieren, ob der unterschiedliche Gehalt an Blut- und Lymphgefäßen mit dem Metastasierungsverhalten der beiden Tumortypen im Zusammenhang steht (Böcker 1979).

Aus den mit Hilfe der verschiedensten Methoden erarbeiteten Unterschiede zwischen papillären und follikulären Carcinomen läßt sich ableiten: Beide Tumore haben zwar das Follikel-epithel als gemeinsames Ausgangsgewebe, aber bezüglich Cytologie (licht- wie elektronenoptisch), Morphologie, Wachstum, Infiltrationsneigung und Metastasierungstendenz handelt es sich um verschiedene Tumortypen.

4.2.3. Gegenüberstellung: Normales Schilddrüsengewebe - Struma
colloides nodosa macrofollicularis
(Knotenstruma) - Struma parenchymatosa
(Morbus Basedow) - follikuläres Carcinom
- papilläres Carcinom

Eine klare Abgrenzung zum normalen Schilddrüsengewebe erfährt die Struma colloides nodosa macrofollicularis durch die knotige Hyperplasie einzelner Drüsenabschnitte. Es findet sich ein Nebeneinander von verschiedenen großen Follikeln mit 1 - 2 mm großen Extremvarianten, die von vielen kleinen Follikeln umgeben werden. Auffallend ist die große Streubreite der Follikelweiten in der Knotenstruma, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben wurde (Jackson 1931). In normalen Schilddrüsengewebe, Gewebsveränderungen beim Morbus Basedow und in den beschriebenen Fällen von follikulären Carcinomen können keine derartigen Unterschiede in der Follikelgröße beobachtet werden.

Die ausführlich beschriebenen und in einzelne Lumina der Knotenstruma ragenden papillenartigen Falten lassen in ihrem mikroskopischen Bild an Formationen des papillären Carcinoms bzw. des Basedowstrumas denken. Während sie im Basedowstruma auf Wandfaltungen und Wulstungen zurückzuführen waren, konnten diese im Knotenstruma als isoliert in das Lumen ragende, leistenförmige, an den Spitzen zum Teil kolbig verdickte und verzweigte Gebilde dargestellt werden.

Prinzipiell bestehen keine Unterschiede im Aufbau der papillenartigen Strukturen des Knotenstrumas und des papillären Carcinoms. Beiden ist eine einschichtige Epithellage auf einem zum Teil schmalen, gefäßführenden Stroma Grundstock gemeinsam. Abgesehen von zytologischen Unterschieden sind die Strukturen in der Knotenstruma von geringerer Prominenz (nur bis 400 µm lang), weniger verzweigt und erscheinen regelmäßiger geformt als im papillären Carcinom (Neracher 1975). Sie können nur innerhalb zystisch erweiterter Follikel beobachtet werden und

weisen stark dilatierte, mit Blut gefüllte Gefäße auf. Im Gegensatz zum papillären Carcinom ist die Begrenzung der Knoten scharf und zeigt kein infiltratives Wachstum. Das Epithel erscheint kleiner und regelmäßiger, es produziert reichlich Kolloid.

5. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION

Die morphologischen Gemeinsamkeiten von normalem Schilddrüsen Gewebe und hochdifferenziertem follikulärem Carcinom lassen den Schluß zu, daß beiden auch eine ähnliche Wachstumsform zugrunde liegt.

Sprossungsvorgänge, die aus Follikeln neue Drüsenblaschen entstehen lassen, sind im normalen Schilddrüsen Gewebe, vor allem in der Histogenese von Bedeutung, sonst jedoch nicht häufig zu beobachten (Bargmann 1977). Hinweise, daß derartige Vorgänge eine Rolle im Wachstum des follikulären Carcinoms spielen, sind aus den Rekonstruktionen abzuleiten. Die Darstellungen scheinen teilweise Momentaufnahmen von Sprossungs- und Abschnürungsprozessen zu sein (Abb. 32, 33 und 35). Das Gleichgewicht zwischen verstärkter Epithelproliferation und gleichzeitiger stroma- und gefäßinduktiver Prozesse ist im Sinne einer regelrechten Follikelorganisation gewahrt.

Wie im nachfolgenden Abschnitt genauer ausgeführt wird, scheint dagegen im papillären Carcinom eine Verlagerung der Verhältnisse zugunsten des Bindegewebes vorzuliegen (Böcker 1979; Dralle et al. 1982). Dies dürfte bestimmend für die Morphologie dieses Carcinomtyps sein.

Innerhalb der Gruppe der papillären Carcinome besteht ein fließender Übergang von Tumoren mit überwiegend papillären Strukturen bis hin zu Varianten mit überwiegend follikulärer Organisation. Der Gehalt der Epithelzellen an immunhistochemisch nachweisbaren Intermediärfilamenten gleicht in follikulären Arealen des papillären Carcinoms dem von rein follikulären Carcinomen, bzw. normalem Schilddrüsen Gewebe, während er in den papillären Formationen davon abweicht (Permanetter et al. 1982). Hier wäre an zwei unterschiedliche Zellformen innerhalb eines Tumors zu denken, die neben Unterschieden im Cytoskelett auch verschiedene Wachstumswege beschreiten. Die weniger entdifferenzierten Zellen halten ihre organoiden Wachstumsformen bei, während die anderen diese im Rahmen weiterer Eigenschaften verloren zu haben scheinen. Bekräftigt wird diese Vermutung

durch die Beobachtung, daß in Einzelfällen innerhalb eines papillären Carcinoms abgeschlossene Follikel gebildet werden können (Abb. 29).

Die blattartigen, ineinander gelegten Strukturen des papillären Carcinoms gleichen im mikroskopischen Bild und nach der graphischen Rekonstruktion den Gewebsformationen, wie sie in villösen Adenomen des menschlichen Dickdarms zu finden sind (Schmieden, Westhues 1927; Brandts 1971). Dort sind diese Strukturen ein Ergebnis verstärkter Zellproliferation sowie stroma- und gefäßinduktiver Prozesse der Mukosazellen.

Hinweise auf verstärkte induktive Vorgänge an umschriebenen Stellen der Follikelwand geben die Rekonstruktionen der papillären Carcinome mit überwiegend follikulären Strukturen in Abb. 29 und 31. Hier erkennt man in Drüsenlumen ragende kaktien- bzw. keulenförmige Gebilde mit verdicktem bindegewebigem Grundstock.

Auch in papillären Carcinomen mit überwiegend papillärer Organisation ließe sich die Morphologie der Tumorformationen mit der Annahme einer vermehrten stroma- und gefäßinduktiven Wachstumsform der Epithelzellen gut in Einklang bringen. Eine endgültige Klärung dieser Frage dürften autoradiographische bzw. immunhistochemische Verfahren erbringen.

Das Wort "Papille" leitet sich vom lateinischen Wort "papilla" ab und bedeutet soviel wie warzenartige Erhebung. Es charakterisiert treffend eine breitbasige, weniger prominente Gewebsvermehrung. Angesichts der vorliegenden rekonstruktiven Darstellungen des papillären Carcinoms trifft die Bezeichnung zumindest im strengen Wortsinn nicht für alle vorkommenden "Papillen"-Formen zu.

Der zu vergrößerter Synthese- sowie Sekretionsleistung stimulierte Basedow-Follikel erscheint nach der Rekonstruktion als ein stark in Falten gelegter, von einer einschichtigen Epithellage ausgekleideter Drüsen Schlauch, der eiweißarmes Kolloid enthält. Die Wachstumsmodellrekonstruktionen von Wilson (1927) bestätigen weitgehend die beschriebene Follikelmorphologie im Basedowstroma. Er führt die Einfaltungen auf umschriebene Hyperplasien der Follikelwand zurück.

Als Ursache für die vermehrte Sekretion der Epithelzellen wird ein Immunglobulin, ein long acting thyroid stimulator (= LATS) verantwortlich gemacht. Dieser hat nach Chiovato (1983) auch eine stimulierende Wirkung auf die Zellproliferation. Die Faltenbildung könnte demnach als Versuch des Follikels gedeutet werden, der durch LATS erhöhten Synthese- und Sekretionsstimulation bei gleichzeitig gesteigerter Zellproliferation durch Oberflächenvergrößerung nachzukommen. Der veränderte eiweißarme Follikelinhalt ist gut verformbar und behindert derartige Einfaltungen nicht.

In dieser Arbeit konnten keine klaren morphologischen Unterschiede zwischen den papillären Formationen des papillären Carcinoms und der Knotenstruma festgestellt werden. Bei gleichem strukturellem Aufbau erscheinen die papillenartigen Gebilde der Knotenstruma kleiner und regelmäßiger geformt als im papillären Carcinom. Sie können nur in den Lumina von zum Teil sehr großen Follikeln beobachtet werden und besitzen stark mit Blut gefüllte Gefäße. Außer den morphologischen und cytologischen sind funktionelle Unterschiede bekannt.

Angeichts der morphologischen Ähnlichkeit ergibt sich die Frage, ob dabei ein gleichartiger Entstehungsvorgang angenommen werden kann. Beim papillären Carcinom handelt es sich um Gewebsformationen die durch ein neoplastisches Epithelwachstum mit gleichzeitig stattfindender Stromainduktion bestimmt werden. Für die pseudopapillären Strukturen in der Knotenstruma ist offenbar ein anderer Entstehungsmechanismus zu postulieren. Der Gewebsvermehrung bei der Knotenstruma liegt ein hyperplastischer und kein neoplastischer Wachstumsprozess zugrunde. Für die Entstehung der pseudopapillären Strukturen bietet sich folgende Erklärung an:

Die erste Möglichkeit läßt sich aus der Beobachtung ableiten, daß in der Knotenstruma an vielen Stellen Nekrosen, Blutungen und Zystenbildungen vorkommen (Wegelin 1926; Becker 1974; Altenähr 1981). Die wegen des Jodmangels gesteigerte TSH-Ausschüttung führt zu einer Hyperplasie mit Vergrößerung der Follikel. Der dadurch erhöhte Wachstumsdruck der mit eiweißreichem und zähem Kolloid gefüllten

Knoten kann zu Gefäßeinengungen und somit zu lokalen Kreislaufstörungen führen. Nimmt man an, daß Degenerationen, Atrophien oder Nekrosen an umschriebenen Stellen der Follikelwände abgelaufen sind, so wären die als Leisten und Einziehungen rekonstruierten Wandanteile vernarbte Oberreste früher abgeschlossener Follikel (Abb. 36). Diese konfluieren und es entstehen mit der Zeit große, oft zystisch erweiterte Follikel. Für diese Annahme spricht die auch von Wegelin (1926) gemachte Beobachtung, daß sich die Papillen im Knotenstruma auf zum Teil sehr große Follikel beschränken. Die in Abbildung 17 dargestellten bizarren, in das Lumen ragenden Gewebsformationen könnten dann das Ergebnis weiter fortgeschrittener Einschmelzungsprozesse sein, deren Umfang vor allem vom Durchblutungsgrad in den einzelnen Gewebsabschnitten abhängig wäre. Gestalt und Größe der rekonstruierten Wandanteile inmitten ihrer von regressiven Veränderungen wie Zysten und Nekrosen bestimmten Umgebung ließen sich gut mit dieser Interpretation in Einklang bringen.

Die pseudopapillären Strukturen könnten aber auch das Ergebnis umschriebener Zellhyperplasie mit Stromainduktion sein. Ursache ihrer geringeren Größe könnten mangelnde nutritive Versorgung, sowie der Widerstand sein, den der eiweißreiche und zähe Follikelinhalt den einwachsenden Strukturen entgegensetzt.

Die Gefäßarchitektur im normalen Schilddrüsengewebe stellt sich nach Fujita, Murakami (1974) und Krstić (1980) als ein die einzelnen Follikel umgebendes Netzwerk aus Kapillaren dar. Die perifollikulären Gefäßnetze anastomosieren miteinander und leiten sich von interlobulären oder interfollikulären Arterien ab. Die im Basedowstruma, Knotenstruma und follikulären Carcinom beobachteten Gefäßverläufe deuten auf eine ähnliche Architektur hin, wobei sie im Knotenstruma und Basedowstruma im Gegensatz zum follikulären Carcinom dilatiert und blutreich erscheinen.

In papillären Carcinomen ist der Gefäßverlauf in Abhängigkeit der morphologischen Gegebenheiten verändert. Die Gefäße sind nur wenig mit Blut gefüllt.



Abb. 36 a-d: Die papillenartigen Formationen in der Knotenstruma als das Ergebnis von Hyperplasie und Regression (Vergr. ca. 200-fach; mikroskopisches Bild).
Die schwarzen Markierungen kennzeichnen Abschnitte der Follikelwände mit Regression.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Durch zwei verschiedene Zeichenmethoden wird die dreidimensionale Struktur verschiedener gut- und bösartiger Schilddrüsenveränderungen untersucht. Dabei wurden von insgesamt zehn Schilddrüsenpräparaten mit verschiedenartigen pathologischen Veränderungen jeweils 20 - 30 lückenlose Paraffinschnittserien hergestellt und HE-gefärbt. Unter Anwendung standardisierter graphischer Rekonstruktionsmethoden wurden von ausgewählten Gewebsabschnitten perspektivische Abbildungen erarbeitet.

Der Schilddrüsenfollikel stellt sich als abgeschlossenes, bläschen- oder schlauchförmiges Hohlgebilde dar, der von einer einschichtigen Epithellage ausgekleidet ist. Dieses Bauprinzip wird auch von hochdifferenzierten follikulären Carcinomen beibehalten, wenngleich die Follikel dort unregelmäßiger geformt sind. Die charakteristischen Follikelwandverläufe liefern Hinweise auf gesteigerte Sprossungsvorgänge im Rahmen des Tumorwachstums.

Neben cytologischen Merkmalen und vorhandenen Syntheseleistungen bekräftigt auch die Follikelmorphologie den organoiden Charakter hochdifferenzierter follikulärer Carcinome.

Die graphischen Rekonstruktionen von Ausschnitten der papillären Carcinome, Basedowstruma und Knotenstruma wurden unter besonderer Berücksichtigung der papillären, bzw. pseudopapillären Strukturen vorgenommen. Dabei stellten sich die papillären Formationen des papillären Carcinoms als verzweigte und gefaltete blatt- und keulenförmige Gebilde dar, deren zum Teil kolbig aufgetriebene, gefäßführende Stromagrundstöcke von einer einschichtigen Epithellage überzogen sind. Als Ursache für deren Zustandekommen können analog zu den ähnlich gestalteten Strukturen der villösen Dickdarmadenome vermehrte stroma- und gefäßinduktive Prozesse diskutiert werden.

Weiterhin werden verschiedene Spielformen der follikulären Anteile des papillären Carcinoms aufgezeigt, die neben beträchtlichen Unterschieden in Form und Größe in fast allen untersuchten Fällen im Gegensatz zum follikulären Carcinom, bzw. normalen Schilddrüsen-gewebe offene Hohlräume darstellen, die von papillären Strukturen begrenzt werden.

Die erarbeiteten morphologischen Unterschiede zwischen papillären und follikulären Carcinomen bestätigen, daß es sich trotz des gemeinsamen Ausgangsgewebes um verschiedenartige Tumorformen handelt.

Die pseudopapillären Projektionen im Knotenstruma erweisen sich als eigenständige, in die Follikellichtung ragende Gebilde, die im Vergleich zu den papillären Formationen des papillären Carcinoms kleiner und weniger zahlreich sind. Für ihr Zustandekommen dürften regressive Vorgänge verantwortlich sein, wie man sie häufig im Knotenstruma beobachtet.

Die als papilläre Projektionen beschriebenen Follikelwandanteile im Basedowstruma sind keine eigenständigen, in das Lumen ragende Gebilde im Sinne des papillären Carcinoms, sondern umschriebene Follikelwandfaltungen. Sie sind das Ergebnis einer erhöhten Zellproliferation bei einer gesteigerten Synthese- und Sekretionsleistung. Die in der Literatur beschriebene polsterförmige Mehrschichtigkeit einzelner Wandareale stellt einen von der Schnittführung abhängigen Effekt dar. Das Prinzip der einschichtigen Epithellage bleibt in allen benignen und höher differenzierten malignen Schilddrüsenveränderungen gewahrt.

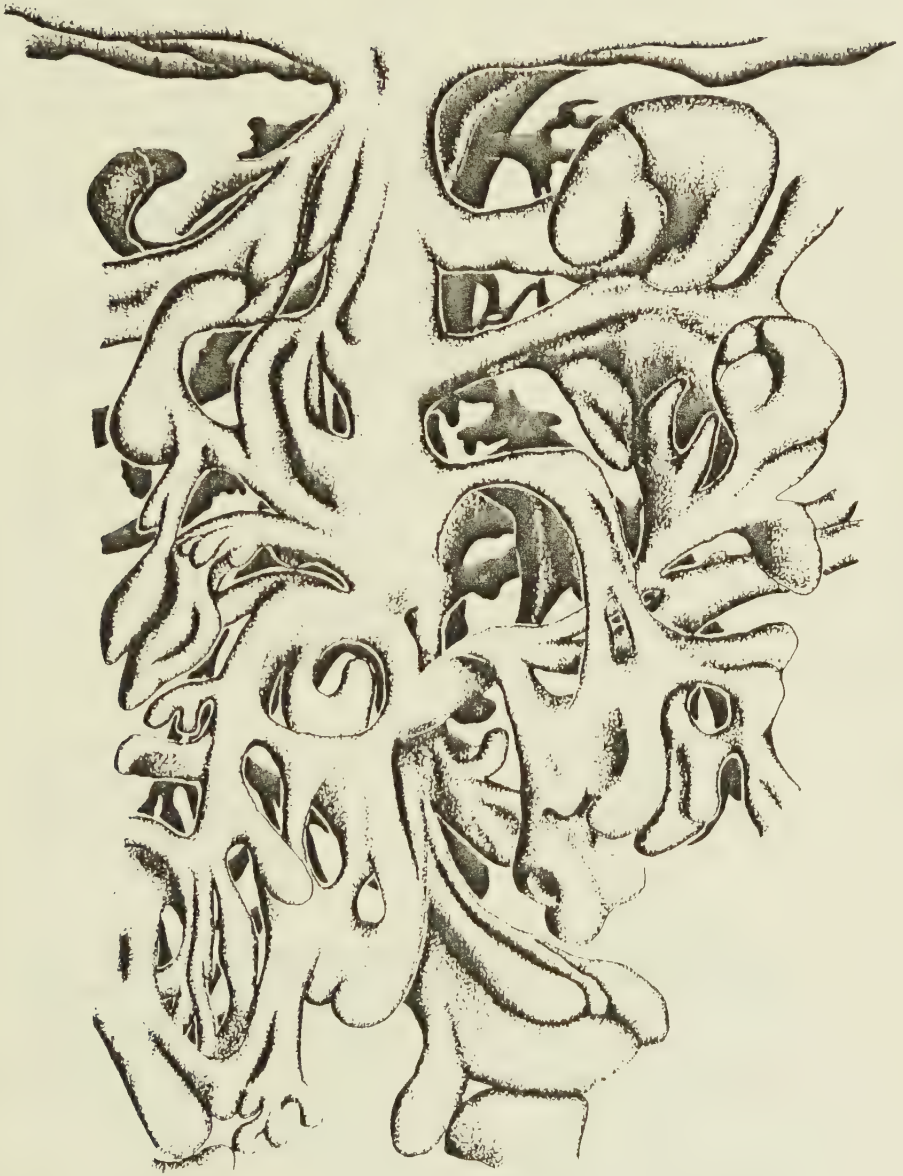


Abb. 37: Phantasiedarstellung eines papillären Carcinoms mit überwiegend papillären Strukturen, unter Berücksichtigung aller durch Rekonstruktionen erarbeiteten Strukturmerkmale (Vergr. ca. 70-fach).

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ALTENAUER, E. Pathologie der endokrinen Organe.
Bd. 14; S.300-415; Springer, Berlin
1981
- BARGMANN, W. Histologische und Mikroskopische
Anatomie des Menschen. S.350-357,
Thieme, Stuttgart, 1977.
- BEAUMONT, A. The fine structure of papillary
carcinoma of the thyroid.
OTHMAN, B. S. Histopathologie 5, S.377-388, 1981.
FRAGU, P.
- BÖCKER, W. Funktionelle Pathomorphologie der
menschlichen Schilddrüse.
Fischer, Stuttgart, 1979.
- BÖCKER, W. Immunohistochemical Analysis of
DRALLE, H. Thyroglobulin Synthesis in Thyroid
HOSSELMANN, H. Carcinomas. Virch. Arch. A. Path.
BAY, V. Anat. and Histol. 385, S.187-200,
BRASSOW, M. 1980.
- BRANDTS, A. Untersuchungen zur Struktur und zum
Proliferationsverhalten menschlicher
Dickdarmpolypen. Inaugural-Disser-
tation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität Köln, 1971.
- BURCK, H. C. Histologische Technik.
Thieme, Stuttgart, 1973.

- CADY, B. Changing Clinical, Pathologic,
SEDWICK, C. E. Therapeutic and Survival Patterns
MEISSNER, W. A. in Differentiated Thyroid Carcinomas.
BOOKWALTER, J. R. Ann. Surg. 184, S.541-553, 1976.
ROMAGOSA, V.
WERBER, J.
- CHIOVATO, L. Detection of Thyroid Growth in Immun-
BOTTAZZO, G. F. globulins (TGI) by [^3H] -Thymidine
Incorporation in Cultured Rat Thyroid
Follicles. Clinical and Endocrinology
19, S.581-590, London 1983.
- DOERR, W. Organpathologie, Bd. 2
SEIFERT, G. Verdauungstrakt, Endokrine Organe,
Harnorgane, Geschlechtsorgane.
S.5/12 - 5/48; Thieme, Stuttgart, 1974.
- DRALLE, H. Morphometric Lightmicroscopic and
BÜCKER, W. Immunhistochemical Analysis of
NIELSON, G. Differentiated Thyroid Carcinomas.
REHPENNING, W. Virch. Arch., (Pathol Anat) 398,
S.87-99, 1982.
- FUJITA, H. Scanning Electron. Microscopy on the
MURAKAMI, T. Distribution of the Minute Blood
Vessels in the Thyroid Gland of the
Dog, Rat and Rhesus Monkey.
Arch. Histol. japan. 36, 1973/74.
- FRANSSILA, K. Value of histologic classification
of thyroid cancer, Asta pathol. micro-
biol. scand. A. Pathol. Suppl. 225,
S.46-71, 1971.

- GEORGII, A. Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse. Verh. dt. Ges. Path. 61, S. 191-208, 1977.
- HEDINGER, CHR.
SOBIN, L. H. Histological typing of thyroid tumors (international histological classification of tumors, No. 11), WHO Genf, 1974.
- HEDINGER, CHR. Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsentumoren/hrsg. von A. Schauer. Schattauer, Stuttgart, 1980.
- HEITZ, P.
MOSER, H.
STAUB, J. J. Thyroid Cancer, a Study of 573 Thyroid Tumors and 161 Autopsy Cases Observed over a Thirty-Year Period. Cancer 37, S. 2329-2337, 1976.
- JACKSON, L. J. The shape and size of the human thyroid follicle in health and disease. Anat. Rec. Vol. 48, No.2, S. 219-239, 1931.
- JOHANNESSEN, J. V.
GOULD, V. E.
WELLINGTON, J. The fine structure of human thyroid cancer. Human Pathology, Vol. 9, No.4, S. 385-400, 1978.
- JOHANNESSEN, J. V.
SOBRINHO-SIMÕES, M. Papillary Carcinoma of the Human Thyroid Gland. An Ultrastructural Study with Emphasis on Scanning Electron. Mikroskopy. Progress in Surgical Pathology Vol. 3, S. 111-128, New York 1981

- | | |
|---------------------|--|
| JOHANNESSEN, J. V. | Anomalous Papillary Carcinoma of the |
| SOBRINHO-SIMÕES, M. | Thyroid. Cancer 51, S. 1462-1467, 1983. |
| LINDMO, T. | |
| TANGEN, K. O. | |
| KAALHUS, O. | |
| BRENNHOVD, I. O. | |
| KRISCH, K. | Schilddrüsentumoren. Zur Morphologie
maligner Schilddrüsentumoren.
Beiträge zur Onkologie, Bd. 16,
S. Karger AG, Basel, 1983. |
| KRSTIĆ, R. V. | Schilddrüse, in Otto Bucher, Cytologie,
Histologie und mikroskopische Anatomie
des Menschen, S. 329, 1980. |
| LISON, L. | Une méthode nouvelle de reconstruction
graphique perspective
Bull. Hist. appl. 13, S. 357-380, 1936. |
| LÜHRS, U. | Die pathologische Anatomie der Struma
maligna. Chirug 47, S. 413-421, 1976. |
| LÜHRS, U. | Das Schilddrüsenkarzinom im bayerischen
Struma-Endemiegebiet. Klin. Wochenschr.
58, S. 415-424, 1980. |
| PERMANETTER, W. | |
| SPELSBERG, F. | |
| BEITINGER, M. | |
| MADDOX, W. A. | Carcinoma of the thyroid: Review of
fifteen years experience. 1. Origin
of spindle and giant cell carcinoma
2. Occurrence of thyroid cancer in
extopic thyroid tissue. Am. J. Surg.
37, S. 653-660, 1971. |
| KNOTT, H. W. | |
| DOWLING, E.A. | |

- MEYER, F. S. Handbuch der Perspektive
Esslingen am Neckar, 1922.
- NERACHER, H.
HEDINGER, CHR. Klassifizierung der Schilddrüsen-
malignome nach der Nomenklatur der
WHO 1974. Schweiz. med. Wschr. 105,
S.1000, 1975.
- PERMANETTER, W.
NATHRATH, W. B. J.
LÖHRS, U. Immunhistochemical Analysis of
Thyroglobulin and Keratin in Benign
and Malignant Thyroid Tumors.
Virch. Arch. (Pathol. Anat.) 398,
S.221-228, 1982.
- PERMANETTER, W.
NATHRATH, W.
LÖHRS, U.
HÖBNER, G. Immunhistochemischer Nachweis von
Keratin und Thyreoglobulin in
Schilddrüsentumoren. Verh. Dtsch.
Ges. Path. 66, S.568-569, 1982.
- PETER, K. Rekonstruktionsmethoden
Anat. Hefte. 56, 1919.
- ROMFIS, B. Mikroskopische Technik
16. Auflage, Oldenburg, München,
Wien, 1968.
- SANDRITTER, W.
THOMAS, C. Histopathologie. Lehrbuch und Atlas
für die Kurse der allgemeinen und
speziellen Pathologie, S.202-203,
Schattauer, Stuttgart, 1981.
- SCHMIEDEN, V.
WESTHUES, H. Verdauungstrakt; in Ambrosius von
Albertini, Histologische Geschwulst-
diagnostik. S.118-123,
Thieme, Stuttgart, 1974.

- SÜDERSTRÖM, N.
BIÖRKLUND, A. Intranuclear Cytoplasmatic Inclusions in some Types of Thyroid Cancer. Acta Cytol. Vol. 17, No.3, S.191-197, 1973.
- TONIETTI, G.
BASCHIERI, L.
SALABE, G. Papillary and Microfollicular Carcinoma of Human Thyroid. Arch. Path. Vol.84, S.601-614, 1967.
- WEGELIN, C. Schilddrüse; in Henke, Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol. 8; S.1-485, Springer, Berlin, 1926.

Schilddrüse; in Altenähr, Böcker, Pathologie der endokrinen Organe, Bd. 14, S.311, Springer, Berlin, 1981.
- WILSON, G. E. The Thyroid Follicle in Man: its Normal and Pathological Configuration. Anat. Rec. Vol. 37, No.1, 1927.
- WOOLNER, L. B.
BEARS, O. H.
BLACK, B. M.
MC CONAHEY, W. M.
KEATING, F. R. Classification and Prognosis of Thyroid Carcinoma. Am. J. Surg. Vol. 102, S.354-387, 1961.

L e b e n s l a u f

- 15.9.1957 geboren in Abensberg / Krs. Kehlheim als Sohn des
 Schlossermeisters Georg Kelly und seiner Ehefrau
 Elfriede, geborene Fache
- 1964 - 1966 Volksschule, Abensberg
- 1966 - 1969 Josef Hofmann - Volksschule, Neutraubling
- 1969 - 1979 Naturwissenschaftliches Werner von Siemens -
 Gymnasium, Regensburg
- 26.6.1979 Abitur
- Seit Mai 1980 Studium der Medizin an der Ludwig - Maximilians-
 Universität München, zur Zeit im 6. klinischen
 Semester.

